

über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (neues Anwendungsgebiet)

Vom 19. Juni 2014

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten.....	11
4.	Verfahrensablauf	11
5.	Beschluss	13
6.	Anhang	18
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	18
B.	Bewertungsverfahren.....	22
7.	Bewertungsgrundlagen	22
8.	Bewertungsentscheidung.....	22
8.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
8.2	Nutzenbewertung	22
8.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
8.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	22
8.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23
8.2.4	Therapiekosten	23
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	24
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	25

2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	28
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	29
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	29
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	30
5.1	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	30
5.2	Stellungnahme der Janssen Cilag GmbH.....	72
5.3	Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH	77
5.4	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	80
5.5	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	83
5.6	Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (dagnä) e.V.....	89
5.7	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	96
5.8	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	101
5.9	Stellungnahme der Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.	107
5.10	Stellungnahme des vfa (Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.)	119
D.	Anlagen.....	129
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	129
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	146

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (FTC/RPV/TDF) wurde am 15. Januar 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet. In seiner Sitzung am 5. Juli 2012 hat der G-BA über die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 29. November 2013 hat die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-disoproxil die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, die als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. Dezember 2013, spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet (Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008), ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Satz 1 Nr. 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zur Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-disoproxil mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet

„Eviplera® wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.“

[Erweiterung des Anwendungsgebiets um antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne bekannte HIV Resistenzmutationen]

beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-disoproxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (IQWiG A14-03), sowie der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-disoproxil nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-disoproxil gemäß Fachinformation:

Eviplera® wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-disoproxil mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet: „Eviplera® wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind“ ist für antiretroviral vorbehandelte Patienten:

Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO:

Zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Proteaseinhibitoren (PI): Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir ("Boosterung"), Saquinavir, Tipranavir

Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin

Nichtnukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin

Andere antivirale Mittel: Elvitegravir (Integraseinhibitor), Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Dolutegravir (Integraseinhibitor) Maraviroc (Entry-Inhibitor) Raltegravir (Integraseinhibitor)

Andere therapeutische Mittel: Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

Zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

Zu 3. Im Anwendungsgebiet „Behandlung der HIV-Infektion“ liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Rilpivirin und für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012.

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil vom 5. Dezember 2013.

Zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet.

Die Erweiterung des Anwendungsgebiets umfasst antiretroviral vorbehandelte Patienten. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte erwachsene Patienten ergab die Evidenzrecherche, dass nach Therapieversagen von einer oder mehreren Vortherapie(en) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes des Therapieversagens eine patientenindividuelle Pharmakotherapie empfohlen wird. Der Wunsch von Patienten nach Wechsel der Pharmakotherapie sollte berücksichtigt werden. Die Nennung einer definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards nach Therapieversagen ist auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vortherapie nicht ableitbar. Damit sind alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil wie folgt bewertet:

Der Zusatznutzen der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil ist im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für antiretroviral vorbehandelte Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1 RNA-Kopien/ml nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens wurde vom pU die Studie GS-US-264-0106 herangezogen. In dieser multinationalen, randomisierten offenen Zulassungsstudie wurde die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil als Eintablettenregime nach Umstellung von einem antiretroviralen Therapieregime (bestehend aus 1 Ritonavir-geboosterten Protease-Inhibitor [PI/r] und 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NRTI]) mit der Fortführung dieser bestehenden Therapie (stay on baseline regimen [SBR]) verglichen. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Screenings und in den vorangegangenen 6 Monaten virologisch supprimiert waren und in der Vorgeschichte kein virologisches Versagen erlebt hatten. Die Patienten mussten unter ihrer 1. oder 2. antiretroviralen Therapie sein und das aktuelle Therapieregime musste seit ≥ 6 Monaten aus einem PI/r und zwei NRTI bestehen. Die Patienten durften bisher keine Wirkstoffe aus der Klasse der NNRTI eingenommen haben. In die Studie GS-US-264-0106 wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen vor ihrer initialen antiretroviralen Therapie eine Genotyp-Bestimmung durchgeführt wurde.

Zudem durften die Patienten keine bekannte Resistenz gegenüber jeglichen in der Studie verwendeten Wirkstoffen zu einem vorgehenden Zeitpunkt aufweisen (laut Einschlusskriterium: einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Reverse-Transkriptase-Resistenzmutationen K65R, K101E/P, E138G/K/R/Q, Y181C/I/V, M184V/I oder H221Y).

Die insgesamt 482 Patienten wurden zu Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (N = 321) und zum Fortführen des bisherigen Therapieregimes (N = 161) randomisiert.

Die Patienten im Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil-Arm nahmen die Wirkstoffkombination gemäß Zulassung (200 mg / 25 mg / 245 mg) einmal täglich ein, die Patienten im Kontroll-Arm führten ihr bisheriges antiretrovirales Therapieregime fort. Die Studiendauer betrug insgesamt 48 Wochen plus 30 Tage Nachbeobachtung, die für die Nutzenbewertung relevante, randomisierte kontrollierte Studienphase endete allerdings bereits nach Woche 24.

Der G-BA erachtet die vorgelegten Daten aus den folgenden Gründen nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie GS-US-264-0106 nicht adäquat umgesetzt.

Die Patienten in der Kontrollgruppe führten ihre bisherige Therapie, die sie vor Studienbeginn einnahmen, in der Studie fort. Diese Therapie bestand aus einer Kombination aus einem PI/r und zwei NRTI. Dabei bestand für die Patienten keine Möglichkeit zur Anpassung oder eines Wechsels des Therapieregimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase, obwohl die Mehrheit der Patienten vor Studienbeginn einen Therapiewechsel wünschte. So gaben z. B. von den Patienten im Kontroll-Arm 10,7 % aktuelle Nebenwirkungen und 21,4 % Sorge vor Langzeitnebenwirkungen ihrer aktuellen Therapie als Grund zur Studienteilnahme an, im Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil-Arm waren es 8,5 % bzw. 13,9 %. Dies macht deutlich, dass im Rahmen der Studie eine Anpassung bzw. ein Wechsel der antiretroviralen Therapie zumindest hätte angeboten werden müssen, um die zweckmäßige Vergleichstherapie abzubilden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst unter anderem gerade diese Aspekte zur Charakterisierung einer individuellen antiretroviralen Therapie: „(...) unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere (...) aufgrund von Nebenwirkungen“.

Die Fortführung der bisherigen antiretroviralen Therapie, bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit einem PI/r ist keine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „individuelle antiretrovirale Therapie“, da in der Studie GS-US-264-0106 der zuvor angegebene Wechselwunsch der Patienten nicht berücksichtigt wurde.

In der Studie hätte ggf. vor der Randomisierung unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Voraussetzungen eine Wechseloption bestimmt werden können, die dann, nach Randomisierung, im Kontroll-Arm angewendet werden würde. Je nach individuellem antiretroviralem Anfangsregime wäre auch eine Therapievereinfachung möglich, allerdings nicht zwangsläufig auf ein Ein-Tabletten Regime.

Weiterhin ist die in der Studie realisierte Mindeststudiendauer der randomisierten kontrollierten Studienphase von 24 Wochen grundsätzlich als zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens einzustufen, da die HIV Infektion bisher nicht heilbar ist und so eine lebenslange Therapie erfordert. Um Endpunkte in dieser Indikation valide beurteilen zu können, ist ein längerer Studienverlauf erforderlich. Zudem wird in der aktuell gültigen Fassung der Leitlinie² zur Entwicklung von medizinischen Produkten zur Behandlung von HIV-Infektionen der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency EMA) eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen (Studien an antiretroviral vorbehandelten Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. von sogar etwa 2 Jahren (Studien an antiretroviral vorbehandelten Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) gefordert.

Darüber hinaus wurde ein Teil der Patienten in der Studie GS-US-264-0106 außerhalb der Zulassung behandelt, da sie von Resistenz-assoziierten Mutationen gegen NNRTI betroffen waren. Die Formulierung in der Fachinformation schließt nur Patienten ein, „bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind“. Im Rahmen der Genotyp-Bestimmung in der Studie GS-US-264-0106 wurden die historischen Genotypen der Patienten auf eine Reihe von Resistenz-assoziierten Mutationen

² European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 20.11.2008

überprüft. Die als NNRTI-assoziiert benannten Mutationen umfassen die in der Fachinformation explizit beschriebenen. Es waren 65 Patienten im Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil-Arm (20,5 %) von Resistenz-assoziierten Mutationen gegen NNRTI betroffen.

Fazit: Aufgrund der Nicht-Berücksichtigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und weiterhin der unzureichenden Dauer sind die vorgelegten Studien nicht für die Bewertung des Zusatznutzens nach § 35a SGB V geeignet.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Basierend auf den in der Nutzenbewertung des IQWiG dargestellten Angaben des pU zur antiretroviralen Therapie (ART) ³ werden im Jahr 2014 N = 62 500 Personen eine ART erhalten. Es ist zu erwarten, dass alle antiretroviral behandelten Patienten eine Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml haben. Bei 86,8 % der Behandelten ist davon auszugehen, dass sie keine Resistenz-assoziierte Mutation gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin aufweisen³.

Die Fachinformation empfiehlt, bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min die Therapie mit Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil nicht zu beginnen. Unter der Annahme, dass die Anzahl der Patienten im Bereich von 30,1 bis 60 ml/min Kreatinin-Clearance einer exponentiellen Verteilung folgt, wie aus prospektiven Kohorten-Daten hervorgeht⁴, haben 1,6 % der Patienten der Zielpopulation eine Kreatinin Clearance < 50 ml/min und sind daher für die Therapie mit Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil nicht geeignet.

Auf Grund der Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes⁵ sind 86,5 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert, die GKV-Zielpopulation beträgt somit ca. 46 000 Patienten.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Eviplera® (Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Mai 2014): [Hyperlink Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Eviplera](#)

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

³ IQWiG Nutzenbewertung A14-03

⁴ Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Ross M, Reiss P, El-Sadr W et al. Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons in D:A:D [online]. In: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 03.-06.03.2013; Atlanta, USA. 2013 [Zugriff: 17.02.2014]. URL: http://www.chip.dk/portals/0/files/CROI13_DAD_LRN.pdf.

⁵ GKV-Mitglieder und Mitversicherte Familienangehörige <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=249D>

3. Therapiekosten

Kosten der Arzneimittel:

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie der Lauer-Taxe (Stand 15. Mai 2014).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Hierfür werden nach der aktuellen deutschen Leitlinie⁶ die folgenden Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen:

Kombinationen von Nukleosid-/Nukleotidanaloga NRTI als „Backbone“:

Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin oder Lamivudin/Tenofovir oder Zidovudin und Lamivudin. Wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können: Didanosin und Lamivudin oder Didanosin und Emtricitabin.

Kombinationspartner:

Nicht nukleosidaler reverse Transkriptase Inhibitor NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin oder Rilpivirin) oder mit Ritonavir „geboosterter“ Protease-Inhibitor (Atazanavir/r oder Darunavir/r oder Lopinavir/r oder Saquinavir/r) oder Integrase Inhibitor Raltegravir oder Elvitegravir/Cobicistat.

Falls die patientenindividuellen Voraussetzungen vorliegen (Ausschluss eines dual- oder X4-tropen Virus mit einem ausreichend sensitiven, validierten Tropismus-Assay) ist Maraviroc ebenfalls eine Alternative als Kombinationspartner.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

⁶ Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (konsentiert Version 2012).

4. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

5. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences GmbH hat mit Schreiben vom 04. Juli 2013, eingegangen am 05. Juli 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die geplante Erweiterung des Anwendungsgebiets der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. August 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 28. August 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 10. September 2013, eingegangen am 13. September 2013, eine ergänzende Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 5. November 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 6. November 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde am 4. Dezember 2013 von der EMA über die Genehmigung für eine Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 für die Zulassung der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil unterrichtet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 02. Dezember 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerFO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 23. Dezember 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung des Kombinationsarzneimittels FTC/RPV/TDF ist der 01. Januar 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Januar 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Kombinationsarzneimittel FTC/RPV/TDF beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. März 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet.

Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Mai 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder

sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Juni 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	5. November 2013	Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	14. Januar 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	6. Mai 2014	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhö- rung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Mai 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Mai 2014 3. Juni 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnah- meverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2014	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	19. Juni 2014	Beschlussfassung über die Änderung der An- lage XII AM-RL

Berlin, den 19. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet)

Vom 19. Juni 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. Mai 2014 (BAnz AT 16.06.2014 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben der Wirkstoffkombination Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil in dem Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet“ gemäß dem Beschluss vom 5. Juli 2012 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovirdisoproxil

Beschluss vom: 19. Juni 2014

In Kraft getreten am: 19. Juni 2014

BAnz AT 08.07.2014 B2

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 29. November 2013

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (Eviplera[®]) wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.
[Erweiterung des Anwendungsgebiets um antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne HIV-1 Mutationen, die bekanntermaßen mit Resistenzen assoziiert sind]

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie

Antiretroviral (ART) vorbehandelte Patienten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl: ca. 46 000⁷

⁷ IQWiG Nutzenbewertung Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Eviplera® (Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung [Hyperlink Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Eviplera](#) (letzter Zugriff: 23. Mai 2014):

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Didanosin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin/Zidovudin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ⁸	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil	200 25 245	90	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART)			
Didanosin	400	60	365
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	200 245	90	365
Lamivudin	300	80	365
Lamivudin/ Zidovudin	150 300	60	730
Maraviroc ⁹	300	60	730
Nevirapin	200	120	730

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Emtricitabin/ Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil ¹⁰	3 725,49 €	3 514,20 € [1,80 € ¹¹ ; 209,49 € ¹²]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil ¹⁰	2 454,85 €	2 263,15 € [1,80 € ¹¹ ; 189,90 € ¹²]
Lamivudin/Zidovudin ¹⁰	479,80 €	455,75 € [1,80 € ¹¹ ; 22,25 € ¹²]
Lamivudin ¹³	418,63 €	397,48 € [1,80 € ¹¹ ; 19,35 € ¹²]
Didanosin ¹⁰	528,71 €	498,25 € [1,80 € ¹¹ ; 28,66 € ¹²]

⁸ jeweils größte Packung⁹ Dosierung von Maraviroc für Kombination mit NRTI „Backbone“ (2 x tgl. 300 mg)¹⁰ jeweils größte Packung¹¹ Rabatt nach § 130 SGB V¹² Rabatt nach § 130a SGB V¹³ Hier wirtschaftlichste Packungsgröße (60 Stück)

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Nevirapin ¹⁰	283,93 €	255,13 € [1,80 € ¹¹ ; 27,00 € ¹²]
Maraviroc ¹⁰	1 073,00 €	1 012,40 € [1,80 € ¹¹ ; 58,80 € ¹²]

Stand Lauer-Steuer: 15. Mai 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Entfällt.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil	14 252,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ¹⁴	
Nevirapin, Didanosin, Lamivudin	7 001,07 €
Nevirapin, Lamivudin/Zidovudin	7 097,00 €
Maraviroc, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	U. 95,86 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. Juni 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

¹⁴ Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten berücksichtigt, sondern die Kosten von zwei kostengünstigen und einer kostenintensiven Therapie dargestellt.

7. Anhang

7.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil
(neues Anwendungsgebiet)**

Vom 19. Juni 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. Mai 2014 (BANz AT 16.06.2014 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil in dem Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet“ gemäß dem Beschluss vom 5. Juli 2012 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 29. November 2013

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (Eviplera[®]) wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.

[Erweiterung des Anwendungsgebiets um antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne HIV-1 Mutationen, die bekanntermaßen mit Resistenzen assoziiert sind]

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Antiretroviral (ART) vorbehandelte Patienten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl: ca. 46 000¹

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Eviplera[®] (Wirkstoffkombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung [Hyperlink Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Eviplera[®]](#) (letzter Zugriff: 23. Mai 2014):

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

¹ IQWiG Nutzenbewertung Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil



4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Didanosin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin/Zidovudin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) ²	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil	200 25 245	90	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Komponenten der ART)			
Didanosin	400	60	365
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	200 245	90	365
Lamivudin	300	80	365
Lamivudin/Zidovudin	150 300	60	730
Maraviroc ³	300	60	730
Nevirapin	200	120	730

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil ⁴	3 725,49 €	3 514,20 € [1,80 € ⁵ ; 209,49 € ⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil ⁴	2 454,85 €	2 263,15 € [1,80 € ⁵ ; 189,90 € ⁶]

² jeweils größte Packung

³ Dosierung von Maraviroc für Kombination mit NRTI „Backbone“ (2 x tgl. 300 mg)

⁴ jeweils größte Packung

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V



Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Lamivudin/Zidovudin ⁴	479,80 €	455,75 € [1,80 € ⁵ ; 22,25 € ⁶]
Lamivudin ⁷	418,63 €	397,48 € [1,80 € ⁵ ; 19,35 € ⁶]
Didanosin ⁴	528,71 €	498,25 € [1,80 € ⁵ ; 28,66 € ⁶]
Nevirapin ⁴	283,93 €	255,13 € [1,80 € ⁵ ; 27,00 € ⁶]
Maraviroc ⁴	1 073,00 €	1 012,40 € [1,80 € ⁵ ; 58,80 € ⁶]

Stand Lauer-Tabax: 15. Mai 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Entfällt.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil	14 252,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie ⁸	
Nevirapin, Didanosin, Lamivudin	7 001,07 €
Nevirapin, Lamivudin/Zidovudin	7 097,00 €
Maraviroc, Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	21 495,86 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. Juni 2014 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

⁷ Hier wirtschaftlichste Packungsgröße (60 Stück)

⁸ Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten berücksichtigt, sondern die Kosten von zwei kostengünstigen und einer kostenintensiven Therapie dargestellt

B. Bewertungsverfahren

8. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. Dezember 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. April 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

9. Bewertungsentscheidung

9.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird analog der Tragenden Gründe eingefügt

9.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

a) Anwendungsgebiet 1:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

oder

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

abzuschwächen.

9.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

9.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

9.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

9.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisop... Seite 1 von 3

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil
- **Handelsname:** Eviplera®
- **Therapeutisches Gebiet:** HIV-1-Infektion und Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine mit Resistenz assoziierten Mutationen aufweist
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Gilead Sciences GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2014

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO G-BA

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-01-01-D-089)

- **Modul 1 (460.9 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-427/2014-01-02_Modul1_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofoviridisoproxil.pdf)
- **Modul 2 (489.0 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-428/2014-01-02_Modul2_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofoviridisoproxil.pdf)
- **Modul 3 (1.8 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-429/2014-01-02_Modul3A_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofoviridisoproxil.pdf)
- **Modul 4 (2.3 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-430/2014-01-02_Modul4A_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofoviridisoproxil.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (545.1 kB, PDF) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-94/Emtricitabin%20Rilpivirin%20Tenofovir_D-089_Info%20zur%20zVT.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Emtricitabin Rilpivirin Tenofoviridisoproxil (Eviplera®):

zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die fixe Kombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine bekannten Mutationen aufweist, die mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind, ist für:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten:

Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

b) vorbehandelte erwachsene Patienten bei denen HIV-1 keine bekannten Mutationen aufweist, die mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe der Kombination: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil assoziiert sind:

eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Stand der Information: Mai 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2014 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (321.3 kB, PDF)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-431/2014-03-28_A14-03_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2014
- Mündliche Anhörung: 12.05.2014

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil - 2014-01-01-D-089*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III Word (155.0 kB, Word)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.04.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil - 2014-01-01-D-089* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 12.05.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.05.2014 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 15.01.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/26/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/26/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.05.2014 um 13.30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovirdisoproxil

Stand: 05.05.2014

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	22.04.2014
Janssen-Cilag GmbH	14.04.2014
ViV Healthcare GmbH	16.04.2014
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	17.04.2014
MSD Sharp & Dohme GmbH	17.04.2014
dagnä	17.04.2014
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	17.04.2014
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.04.2014
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.	22.04.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	22.04.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Gilead Sciences GmbH	Herr Nowotsch Herr Kandlbinder Herr Dr. Schuster Frau Dransfeld
Janssen-Cilag GmbH	Frau Ranneberg Herr Dr. Mahlich
ViV Healthcare GmbH	Frau Thoma Herr Dr. Walli
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Frau Dr. Schwarz Herr Fischer
MSD Sharp & Dohme GmbH	Frau Dr. Imhoff Frau Dr. Becker
dagnä	Herrn Dr. Christensen
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Frau Dr. Heymann Frau Ulrike Schmidt
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Frau Dr. Meier Herr Nouvertné
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.	Herr Prof. Behrens

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Frau Orben Herr Dr. Dintsios
--	---------------------------------

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	22. April 2014
Stellungnahme zu	Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (Eviplera®)
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im vorliegenden Verfahren wird das Produkt Eviplera[®], ein Single-Tablet-Regimen (STR) aus Rilpivirin (nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor [NNRTI]), Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil (FTC+TDF, nukleos(t)idale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NRTI]) bewertet. Die Bewertung bezieht sich auf das im November 2013 neu zugelassene Anwendungsgebiet der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) und einer Viruslast von $\leq 100\ 000$ HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind. Die Bewertung der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patientenpopulation mit Beschluss vom 5. Juli 2012 bleibt davon unbenommen [1]. Für die vorbehandelte Patientenpopulation wurde die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt: • Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten. Während die individuelle antiretrovirale Therapie den Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Kapitel 5, Abschnitt 1, §6, Abschnitt 3 der Verfahrensordnung grundsätzlich vollumfänglich entspricht, ergeben sich im Hinblick auf die Umsetzung in eine	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie GS-US-264-0106 nicht adäquat umgesetzt. Die Patienten in der Kontrollgruppe führten ihre bisherige Therapie, die sie vor Studienbeginn einnahmen, in der Studie fort. Diese Therapie bestand aus einer Kombination aus einem PI/r und zwei NRTI. Dabei bestand für die Patienten keine Möglichkeit zur Anpassung oder eines Wechsels des Therapieregimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase, obwohl die Mehrheit der Patienten vor Studienbeginn einen Therapiewechsel wünschte. So gaben z. B. von den Patienten im Kontroll-Arm 10,7% aktuelle Nebenwirkungen und 21,4 % Sorge vor Langzeitnebenwirkungen ihrer aktuellen Therapie als Grund zur Studienteilnahme an, im Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil-Arm waren es 8,5 % bzw. 13,9 %. Dies macht deutlich, dass im Rahmen der Studie eine Anpassung bzw. ein Wechsel der antiretroviralen Therapie zumindest hätte angeboten werden müssen, um die zweckmäßige Vergleichstherapie abzubilden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst unter anderem gerade diese Aspekte zur Charakterisierung einer individuellen antiretroviralen Therapie: „(...) unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere (...) aufgrund von Nebenwirkungen“. Die Fortführung der bisherigen antiretroviralen Therapie, bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit einem PI/r ist keine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „individuelle antiretrovirale Therapie“, da in der Studie GS-US-264-0106 der zuvor angegebene Wechselwunsch der Patienten nicht berücksichtigt wurde. In der Studie hätte ggf. vor der Randomisierung unter Berücksichtigung

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nutzenbewertungsrelevante Studie sowohl methodische als auch praktische Probleme: Grundsätzlich ist das hier gewählte Studiendesign - Prüfmedikation versus Fortführung der bestehenden Therapie - im Hinblick auf klinische Studien zur Umstellung supprimierter Patienten üblich: Dieses Design orientiert sich an der Grundvoraussetzung für die Umstellung supprimierter Patienten in der klinischen Praxis, nämlich der Sicherstellung der virologischen Suppression im Vergleich zur Fortführung der ursprünglichen Therapie. Der vom IQWiG geforderte Vergleich zwischen Prüfmedikation und individueller antiretroviraler Therapie würde hingegen ein Studiendesign erfordern, in dem eine vorbehandelte Population auf entweder die Prüfmedikation oder eine individuelle antiretrovirale Therapie, i.e. eine frei wählbare Therapie, umgestellt wird. Wenn aufgrund von Vortherapie und Umstellungsindikation individualisiert wird, schließt dies eine Randomisierung streng genommen aus, da bei einer Individualisierung einer Therapie eigentlich eine Umstellung auf ein entsprechend frei wählbares individualisiertes Regime möglich sein muss. Diese wäre zwar bei der Randomisierung in den individualisierten Arm, nicht jedoch bei einer Randomisierung auf die Prüfmedikation gegeben. Eine nicht-randomisierte, sondern individuell zielgerichtete Zuordnung in einen Studienarm wiederum beinhaltet stets auch einen „Channeling Bias“ mit entsprechender Verzerrung der Studien-Ergebnisse. Die individuelle antiretrovirale Therapie ließe sich somit über eine Studie abbilden, in der vorbehandelte Patienten auf entweder die Prüfmedikation oder eine individuelle antiretrovirale, i.e. eine frei wählbare Therapie umgestellt werden. Die Evidenz einer solchen Studie wäre je	der patientenindividuellen Voraussetzungen eine Wechseloption bestimmt werden können, die dann, nach Randomisierung, im Kontroll-Arm angewendet werden würde. Je nach individuellem antiretroviralem Anfangsregime wäre auch eine Therapievereinfachung möglich, allerdings nicht zwangsläufig auf ein Ein-Tabletten Regime.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nach gewähltem Design durch die fehlende Randomisierung mit entsprechendem Verzerrungspotential und/oder die fehlende Verblindung limitiert. Sowohl wissenschaftlich als auch zulassungstechnisch gesehen ist eine solche Studie für die Prüfmedikation allerdings eher als wenig relevant einzuschätzen; diese Studie wäre damit - bei mäßigem Evidenzgrad - tatsächlich im Grunde ausschließlich für den Prozess der frühen Nutzenbewertung von Interesse. Um zusätzlich klinisch relevante wissenschaftliche Fragestellungen zur Prüfmedikation zu beantworten, müsste die Fallzahl in einer solchen Studie ausreichend hoch sein, um aussagekräftige Subgruppenanalysen im Hinblick auf e.g. Umstellungsindikationen oder Einzelregime durchführen zu können. Da die - auch für eine Zulassung - nachzuweisende Grundvoraussetzung für die Umstellung supprimierter Patienten in der klinischen Praxis die Sicherstellung der virologischen Suppression im Vergleich zur Fortführung der ursprünglichen Therapie ist, müsste zudem ein entsprechender dritter Arm hinzugefügt werden. (Für die Europäische Zulassungsbehörde sind Studien in verschiedenen Populationen im Übrigen überhaupt nicht mehr notwendig, da die EMA die Zulassung antiretroviraler Substanzen nurmehr auf Basis des Resistenz- und nicht mehr auf Basis des Behandlungsstatus zulässt. Das bedeutet, dass die europäische Zulassung für antiretrovirale Substanzen immer für nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten mit entsprechendem Resistenzstatus erfolgt, auch wenn nur für eine der beiden Populationen Daten vorliegen. Somit müssen bestimmte Studien im Hinblick auf die europäische Zulassung überhaupt nicht mehr durchgeführt werden.) Bei einer solchen Studie stellt sich die Frage nach der Balance zwischen Aufwand und wissenschaftlichem Erkenntnisgewinn, resp. Auf-	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wand und Zulassungsrelevanz. Der Nachweis eines Zusatznutzens für eine antiretrovirale Substanz im Vergleich zu einer individuellen antiretroviralen Therapie in der Population antiretroviral vorbehandelter Patienten ist damit zwar rein theoretisch möglich, vor dem beschriebenen Hintergrund jedoch sowohl praktisch als auch methodisch problematisch.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4, Zeilen 23-30; S. 7, Zeilen 11-23; S. 8, Zeilen 11-12; S. 14, Zeilen 22-36; S. 15, Zeilen 1-10	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG gibt an, dass der G-BA im Beratungsgespräch vom 28. August 2013 die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat: • Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten. Weiterhin beschreibt das IQWiG, dass der pU eine individuelle antiretrovirale Therapie unter Beachtung der jeweiligen Zulassung der Präparate als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat. Das IQWiG bemängelt, dass der pU in seiner Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwar die Individualität der Therapie berücksichtigt, dass jedoch die Tatsache, dass ein Therapiewechsel aus bestimmten Gründen (insbesondere Therapieversagen oder Nebenwirkungen) sinnvoll sein kann – wie der G-BA in seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie ausführlich beschreibt – nicht explizit Gegenstand der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU sei. Das IQWiG gibt an, für die vorliegende Dossierbewertung die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie heranzu-	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie GS-US-264-0106 nicht adäquat umgesetzt. Die Patienten in der Kontrollgruppe führten ihre bisherige Therapie, die sie vor Studienbeginn einnahmen, in der Studie fort. Diese Therapie bestand aus einer Kombination aus einem PI/r und zwei NRTI. Dabei bestand für die Patienten keine Möglichkeit zur Anpassung oder eines Wechsels des Therapieregimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase, obwohl die Mehrheit der Patienten vor Studienbeginn einen Therapiewechsel wünschte. So gaben z. B. von den Patienten im Kontroll-Arm 10,7% aktuelle Nebenwirkungen und 21,4 % Sorge vor Langzeitnebenwirkungen ihrer aktuellen Therapie als Grund zur Studienteilnahme an, im Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil-Arm waren es 8,5 % bzw. 13,9 %. Dies macht deutlich, dass im Rahmen der Studie eine Anpassung bzw. ein Wechsel der antiretroviralen Therapie zumindest hätte angeboten werden müssen, um die zweckmäßige Vergleichstherapie abzubilden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst unter anderem gerade diese Aspekte zur Charakterisierung einer individuellen antiretroviralen Therapie: „(...) unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere (...) aufgrund von Nebenwirkungen“. Die Fortführung der bisherigen antiretroviralen Therapie, bestehend

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ziehen. <u>Position Gilead Sciences:</u> Die gemäß der Beratungsanforderung von Gilead Sciences vom 7. Juli 2013 [2] beantragte zweckmäßige Vergleichstherapie war eine • Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten. Wie im Dossier dargelegt, hat der G-BA im Beratungsgespräch vom 28. August 2013 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [3]: • Eine individuelle antiretrovirale Therapie. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten. Der G BA hat die Formulierung in einem 2. Beratungsgespräch [4] vom 7. November 2013 im Nachgang an die Formulierung aus der Beratungsanforderung, bzw. dem abgeschlossenen Verfahren zu Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil [5] adaptiert. Da die dem 2. Beratungsgespräch zugrundeliegende Frage schlussendlich nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung war,	aus zwei NRTI in Kombination mit einem PI/r ist keine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „individuelle antiretrovirale Therapie“, da in der Studie GS-US-264-0106 der zuvor angegebene Wechselwunsch der Patienten nicht berücksichtigt wurde. In der Studie hätte ggf. vor der Randomisierung unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Voraussetzungen eine Wechseloption bestimmt werden können, die dann, nach Randomisierung, im Kontroll-Arm angewendet werden würde. Je nach individuellem antiretroviralem Anfangsregime wäre auch eine Therapievereinfachung möglich, allerdings nicht zwangsläufig auf ein Ein-Tabletten Regime..

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurde im Dossier formal korrekt auf das 1. Beratungsgespräch zur Fragestellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bezug genommen. Ungeachtet dessen ist der vom IQWiG hier kritisierte Aspekt tatsächlich nicht relevant, da beide Formulierungen unserer Auffassung nach die identische Vergleichstherapie beschreiben: Unabhängig davon, ob dies in der Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie explizit ausgeführt wird, muss die Individualisierung einer antiretroviralen Therapie bei vorbehandelten Patienten naturgemäß nach Vortherapie und Umstellungsindikation erfolgen. Es ist also davon auszugehen, dass sich eine individuelle antiretrovirale Therapie bei antiretroviral vorbehandelten Patienten immer an Umstellungsindikation und Vortherapie orientiert. Insofern ist die zusätzliche Spezifizierung einer „individuellen antiretroviralen Therapie“ nicht notwendig. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Keine.	
S. 5, Zeilen 12-13 und 16-31; S. 11,	<u>Anmerkung:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Ne-	Die Fortführung der bisherigen antiretroviralen Therapie, bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit einem PI/r ist keine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „individuelle antiretrovirale Therapie“, da in der Studie GS-US-264-0106 der zuvor angegebene Wechselwunsch der Patienten nicht berücksichtigt wurde.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeilen 1-24 und 34-38; S. 18, Zeilen 22-25	benwirkungen. Das IQWiG konstatiert, dass die in dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie explizit beschriebene Individualisierung der Therapie in der Studie GS-US-264-0106 nicht umgesetzt wurde und die Studie damit ungeeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von FTC/RPV/TDF sei. Das IQWiG begründet diese Einschätzung mit der Annahme, dass die Mehrheit der Patienten in der Studie einen Therapiewechsel gewünscht habe, und dieser Wunsch ignoriert worden sei. Nach Ansicht des IQWiG verdeutlicht dies, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht abgebildet worden sei, da eine notwendige Anpassung der Therapie nicht realisierbar war. Das IQWiG interpretiert dabei das Vorliegen von Nebenwirkungen (10,7%), bzw. die Sorge vor Langzeitnebenwirkungen (21,4%) als Wunsch nach Therapiewechsel. Die vom pU angeführte Tatsache, dass Patienten mit relevanten Unverträglichkeiten bereits lange vor Studienbeginn umgestellt worden sind, relativiere diese Aussage nicht. <u>Position Gilead Sciences:</u> Das IQWiG gibt an, dass die „Mehrheit der Patienten“ vor Studienbeginn einen Therapiewechsel wünschte und begründet diese Annahme mit dem Anteil der Patienten mit Nebenwirkungen zu Baseline sowie dem Anteil der Patienten, die Angst vor Langzeitnebenwirkungen haben. Zunächst ist festzuhalten, dass sich allein aus dem Vorliegen von Nebenwirkungen kein Wunsch nach Therapiewechsel ableiten lässt – dies zeigen die Baseline-Daten des HIV	In der Studie hätte ggf. vor der Randomisierung unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Voraussetzungen eine Wechseloption bestimmt werden können, die dann, nach Randomisierung, im Kontroll-Arm angewendet werden würde. Je nach individuellem antiretroviralem Anfangsregime wäre auch eine Therapievereinfachung möglich, allerdings nicht zwangsläufig auf ein Ein-Tabletten Regime.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Symptom Index (HIVSI): Der HIVSI ist ein HIV-spezifisches, patientenberichtetes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand von 20 prädefinierten, unterschiedlichen Symptomen aus dem allgemeinbefindlichen, gastrointestinalen, dermatologischen und zentralnervösen Bereich. Der Patient gibt im HIVSI einerseits an, ob er das spezifische Symptom erlebt hat, und bewertet andererseits, ob überhaupt und wenn ja, wie sehr ihn das Symptom tatsächlich gestört hat. Mittels HIVSI werden die rein quantitativ erfassten unerwünschten Ereignisse somit durch den Patienten selbst qualitativ beurteilt und im Hinblick auf ihre Patientenrelevanz bewertet. So berichteten durchschnittlich etwa 31% Patienten zwar das tatsächliche Vorliegen von Symptomen, jedoch fühlten sich fast 40% dieser Patienten durch die Nebenwirkung gar nicht gestört und weitere 30% fühlten sich durch die jeweilige Nebenwirkung nur wenig gestört [6]. Dessen ungeachtet impliziert unserer Auffassung nach bereits die Einwilligung in die Teilnahme an einer Umstellungsstudie grundsätzlich einen Wunsch nach Therapiewechsel, der damit bei allen Patienten vorlag – allerdings lässt sich aus dieser Tatsache nicht ableiten, dass die bestehende Therapie nicht bereits individualisiert ist: In der Studie GS-US-264-0106 (im folgenden GS106) wurden Patienten unter einem Regime bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit einem geboosterten Proteaseinhibitor (PI/r) entweder auf die	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Umstellung auf FTC/RPV/TDF oder die Fortführung ihrer bestehenden Therapie (im folgenden SBR [stay on baseline regimen]) randomisiert. Das Studiendesign orientiert sich an der Grundvoraussetzung, d. h. der klinisch primär relevanten Fragestellung, für die Umstellung supprimierter Patienten, nämlich der Sicherstellung der virologischen Suppression im Vergleich zur Fortführung der ursprünglichen Therapie. Bei Einschluss in die Studie GS106 waren die Patienten virologisch supprimiert und durchschnittlich über drei Jahre unter antiretroviraler Therapie; nahezu 80% der Patienten waren dabei über die gesamten drei Jahre unverändert mit ihrem bisher ersten antiretroviralen Regime vorbehandelt. Der Hauptgrund für die Studienteilnahme und damit den impliziten Wunsch nach einem Therapiewechsel war bei 88,2% der Patienten der Wunsch nach Therapievereinfachung. Aktuelle Nebenwirkungen waren lediglich bei insgesamt 9,2% der Patienten Grund für eine Studienteilnahme; Probleme mit der Adhärenz wurden von nur 5,9% der Patienten angegeben. Damit muss bei den hier eingeschlossenen Patienten davon ausgegangen werden, dass die Therapie virologisch und immunologisch gut wirksam war, grundsätzlich gut vertragen wurde und dass keine Adhärenz-Problematik vorlag. Das impliziert eine für den einzelnen Patienten generell gut funktionierende Therapie, die entsprechend als „individuell“ interpretiert werden kann. Wäre der Wunsch nach einem Therapiewechsel so ausgeprägt gewesen, dass die Therapie als nicht adäquat individualisiert hätte	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	betrachtet werden müssen, wären die Patienten nicht erst innerhalb eines Studien-Settings umgestellt worden. Zudem wären in diesem Fall erhöhte Studienabbruch- und/ oder Lost-to-Follow-Up-Raten im SBR-Arm zu erwarten gewesen, da die Patienten die Fortführung der bestehenden Therapie im Zweifel nicht akzeptiert hätten. Insofern kann der Vergleichsarm in der Studie GS106 als individuelle antiretrovirale Therapie gesehen werden, womit die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie abgebildet wurde. Gleichwohl stellt eine mit P/r-basierter Therapie behandelte Patientenpopulation lediglich <u>eine</u> Option innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar; zudem wurden in die Studie GS106 ausschließlich virologisch suppressierte Patienten eingeschlossen, Patienten mit virologischem Versagen wurden nicht berücksichtigt. Ungeachtet der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie GS106 bleiben die im Dossier ausführlich beschriebenen methodischen Probleme (Selektions-Bias, Reporting Bias und Information Bias) der Studie, die zu hoch verzerrten Ergebnissen führen. Hinzu kommt, dass die kontrollierte Phase der Studie GS106 mit 24 Wochen zu kurz für eine valide Bewertung ist; wie im Dossier ausgeführt, sollte die Studiendauer entsprechend der EMA-Empfehlungen [7] bei suppressierten Patienten mindestens 48 Wochen betragen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Akzeptanz der Abbildung einer therapeutischen Option inner-	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	halb der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie GS106.	
S. 18, Zeilen 29-36; S. 19, Zeilen 1-13	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG bemängelt, dass ein Teil der Patienten in der Studie GS106 außerhalb der Zulassung behandelt wurde, da diese Patienten von Resistenz-assoziierten Mutationen gegen NNRTI betroffen waren (n=65; 20,5%). <u>Position Gilead Sciences:</u> In die Studie GS106 wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen vor ihrer initialen antiretroviralen Therapie eine Genotypisierung durchgeführt wurde. Die Patienten durften keine bekannte Resistenz gegenüber jeglichen in der Studie verwendeten Wirkstoffen zu einem vorhergehenden Zeitpunkt aufweisen (Einschlusskriterium: einschließlich, aber nicht beschränkt auf die Reverse Transkriptase(RT)-Resistenzmutationen K65R, K101E/P, E138G/K/R/Q, Y181C/I/V, M184V/I oder H221Y). Somit hätte zumindest ein Teil der Patienten mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen NNRTI nicht eingeschlossen werden dürfen und wurde außerhalb der Zulassung behandelt. Für solche Patienten ist jeweils zu prüfen, ob die Studienergebnisse auf eine Behandlungssituation innerhalb des Zulassungsstatus anwendbar	Darüber hinaus wurde ein Teil der Patienten in der Studie GS-US-264-0106 außerhalb der Zulassung behandelt, da sie von Resistenz-assoziierten Mutationen gegen NNRTI betroffen waren. Die Formulierung in der Fachinformation schließt nur Patienten ein, „bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind“. Im Rahmen der Genotyp-Bestimmung in der Studie GS-US-264-0106 wurden die historischen Genotypen der Patienten auf eine Reihe von Resistenz-assoziierten Mutationen überprüft. Die als NNRTI-assoziiert benannten Mutationen umfassen die in der Fachinformation explizit beschriebenen. Es waren 65 Patienten im Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil-Arm (20,5 %) von Resistenz-assoziierten Mutationen gegen NNRTI betroffen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sind, das heißt, ob die Behandlungseffekte in einer zulassungsgemäßen Behandlung und einer Behandlung außerhalb der Zulassung hinreichend vergleichbar sind [8]. Das Vorliegen Resistenz-assoziiierter Mutationen beeinflusst naturgemäß ausschließlich die virologische Wirksamkeit – da es im vorliegenden Fall um Resistenz-assoziierte Mutationen gegen NNRTI handelt, im Übrigen zuungunsten der Prüfmedikation. In der Studie GS106 ist das virologische Ansprechen in beiden Armen vergleichbar; hinsichtlich des virologischen Versagens zeigt sich sogar ein Vorteil für FTC/RPV/TDF. Ein Einfluss auf andere Endpunkte wie die Verträglichkeit ist medizinisch nicht plausibel und kann hier somit ausgeschlossen werden. Zusammenfassend sind die Behandlungseffekte auf Patienten ohne Resistenz-assoziierte Mutationen gegen NNRTI und auf Patienten mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen NNRTI somit hinreichend vergleichbar. Das bedeutet, dass die Patienten mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegenüber NNRTI für die Bewertung berücksichtigt werden können. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Berücksichtigung der Patienten mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegenüber NNRTI.	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15, Zeilen 22-32	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG kritisiert eine Einschränkung der Intervention auf das Eintabletten-Regime bzw. die Fixkombination FTC/RPV/TDF. <u>Position Gilead Sciences:</u> Die zu bewertende Intervention ist das Eintabletten-Regime FTC/RPV/TDF. Allein die (formal korrekte) Benennung der zu bewertenden Intervention einschließlich der Formulierung in der Fragestellung bedeutet keinerlei Einschränkung der für die Nutzenbewertung zu berücksichtigenden Studien auf die Fixkombination. Dies zeigt sich in der angewendeten korrekten (und vom IQWiG akzeptierten) Definition des Kriteriums E2 als eine Intervention bestehend aus 200 mg FTC, 25 mg RPV und 245 mg TDF. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Keine.	
S. 17, Zeilen 32-33; S. 18, Zeilen 1-7	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG bemängelt, dass die bibliographische Recherche des pU nicht geeignet sei, um die Vollständigkeit des Ergebnisses sicherzustellen, da aufgrund der Einschränkung der Suche mit der Suchzeile (adult* or erwachs*).mp. „fraglich ist, ob die Suchstrategien in MEDLINE, EMBASE und im Cochrane Central Register of Controlled Trials in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden“.	Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG gibt an, dass für eine angemessene zielgruppenspezifische sensitive Suche nach Abgleich mit den Ergebnissen von Kastner 2006 (diese entwickelte verschiedene zielgruppenspezifische Suchfilter für die Suche in MEDLINE [10]) noch weitere Begriffe benötigt werden. <u>Position Gilead Sciences:</u> Das IQWiG zitiert hier die Veröffentlichung von Kastner 2006 [9], die verschiedene zielgruppenspezifische Suchfilter für MEDLINE entwickelt hat. Hier muss beachtet werden, dass diese Filter nur für MEDLINE entwickelt wurden und entsprechend auch nur hier angewandt werden können, nicht aber für andere Datenbanken wie EMBASE. Entsprechend kann auch ein Abgleich von Kastner 2006 nur zu der MEDLINE-Strategie des pU durchgeführt werden. Die Recherche zu FTC/RPV/TDF wurde in der Datenbank MEDLINE noch einmal aktuell durchgeführt. Dabei wurde die Suche, wie im Folgenden kurz dargestellt, einmal wie im Dossier beschrieben und einmal unter Verwendung der zielgruppenspezifischen Suchfilter für MEDLINE von Kastner 2006 erstellt: • Strategie des pU: (adult* or erwachs*).mp. • Kastner 2006: (adult.mp. or middle aged.sh. or age:.tw.) Für die Erstellung des Dossiers zu FTC/RPV/TDF wurde nicht nur nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sondern auch CT	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gesucht und entsprechend wurde die Suche ohne RCT-Filter nach Wong 2006 durchgeführt. Für die Stellungnahme wurde die Suche sowohl mit als auch ohne RCT-Filter durchgeführt – im Folgenden die Ergebnisse: <u>Suche in MEDLINE mit RCT-Filter:</u> Trefferzahlen: • Strategie des pU: 17 Treffer • Kastner 2006: 16 Treffer → <u>Differenz</u>: 1 Treffer • Kastner 2006 (geändert): 17 Treffer Die im Dossier dargestellte Suchstrategie des pU resultiert somit im Vergleich in einem Treffer mehr als die Suchstrategie unter Verwendung des zielgruppenspezifischen Suchfilters von Kastner 2006. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der in Kastner 2006 empfohlene Suchfilter beim ersten Term „adult.mp“ im Vergleich zum pU keine Trunkierung (*) zum Auffinden von Schreibvarianten vornimmt. Hier wurde durch entsprechende Trunkierung der Term zu „adult*.mp“ modifiziert und die Suche erneut durchgeführt. Die mit	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• (adult*.mp. or middle aged.sh. or age:.tw.) adaptierte Suchstrategie von Kastner 2006 ergibt die gleiche Trefferzahl wie die vom pU durchgeführte Suchstrategie (17 Treffer). Nach Abgleich zeigt sich, dass die Treffer identisch sind. <u>Suche in MEDLINE ohne RCT-Filter:</u> Trefferzahlen: • Strategie des pU: 29 Treffer • Kastner 2006 (Original): 56 Treffer • Kastner 2006 (geändert): 57 Treffer • Differenz: 28 Treffer Die Treffer wurden abgeglichen und die mit der geänderten Suchstrategie von Kastner 2006 zusätzlich erzielten 28 Treffer wurden nach den Kriterien im Dossier gescreent. Im Ergebnis zeigt sich, dass die zusätzlichen Treffer keine relevanten Publikationen enthalten. Die jeweiligen Suchstrategien finden sich im Anhang, Anlage 0, Tabelle A 1 und Tabelle A 2. Für künftige Suchen in MEDLINE kann die Verwendung des adaptierten Suchfilters von Kastner 2006 (Ergänzung der Trunkierung) zur Erhöhung der Sensitivität in Erwägung gezogen werden. Für die	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Datenbanken EMBASE und Cochrane wurden vom IQWiG keine äquivalenten Suchfilter hinsichtlich des Alters der Patienten angeführt. Eine konsistentere und auch weit sensitivere Möglichkeit würde demnach die Anwendung einer Suchstrategie ohne Einschränkung auf das Alter der Patienten – und dies in allen Datenbanken – darstellen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Keine.	
S. 24, Zeilen 4-7 und Zeilen 9-10	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG kritisiert die fehlende Berücksichtigung von Leistungen, da die Anwendung von FTC/RPV/TDF laut Fachinformation von einem genotypischen Resistenztest (EBM-Ziffer 32828 „Genotypische HIV-Resistenztestung“, 260,00 €) begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten berücksichtigt werden sollten. <u>Position Gilead Sciences:</u> Bei den Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind gemäß Dossier-Vorlage (Modul 3, Abschnitt 3.3.4) folgende Leistungen aufzunehmen: „Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwi-	Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>schen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen.“</i> Zwischen der Anwendung von FTC/RPV/TDF und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen keine regelhaften Unterschiede: Generell wird in den Leitlinien zwischen zwei Indikationen zur Umstellung unterschieden, die sich im Hinblick auf die Empfehlungen zur Resistenztestung entsprechend unterscheiden: • Umstellung supprimierter Patienten (aufgrund von Nebenwirkungen oder zur Unterstützung bzw. Verbesserung der Adhärenz durch Therapievereinfachung) → Bei supprimierten Patienten kann aufgrund der Tatsache, dass keine (ausreichende) Virusmenge vorliegt, naturgemäß kein Resistenztest durchgeführt werden [10]. Hier muss gegebenenfalls auf einen historischen Resistenztest zurückgegriffen werden, der jedoch keine zusätzlichen Kosten verursacht. • Umstellung von Patienten aufgrund von virologischem Versagen → Bei Patienten mit virologischem Versagen muss Leitliniengemäß bei Therapieversagen ebenso wie bei umfangreicher Vorbehandlung generell, i.e. substanzunabhängig ein Resis-	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	tenztest durchgeführt werden (siehe Abbildung 1). <table border="1" data-bbox="280 582 1137 1040"> <thead> <tr> <th></th><th>Empfehlung</th><th>Kommentare</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Bisher unbehandelte Patienten</td></tr> <tr> <td>Primäre/ kürzliche Infektion</td><td>Resistenztestung empfohlen</td><td>Meldung an das Serokonverterregister des RKI¹</td></tr> <tr> <td>Chronische Infektion, vor Beginn einer Therapie</td><td>Resistenztestung empfohlen</td><td>Wenn nicht schon vorher erfolgt</td></tr> <tr> <td colspan="3">Behandelte Patienten</td></tr> <tr> <td>Nach erstem Therapieversagen</td><td>Resistenztestung generell empfohlen vor Therapiewechsel³</td><td>Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich</td></tr> <tr> <td>Mit umfangreichere antiretroviraler Vorbehandlung</td><td>Resistenztestung^{2,3} generell empfohlen vor Therapiewechsel</td><td>Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich</td></tr> <tr> <td>In oder nach einer Therapiepause</td><td>Resistenztestung u.U. sinnvoll, aber nicht zwingend</td><td>Feststellung einer Reversion zum Wildtyp</td></tr> </tbody> </table> Tabelle 3: Zusammenfassung der Leitlinien zur Resistenztestung. Abbildung 1: Deutsch-Österreichische Leitlinien – Empfehlungen zur Resistenztestung [11] Zusammenfassend sind Resistenztestungen bei supprimierten Patienten generell nicht möglich, während sie bei Therapieversagen generell empfohlen werden. Entsprechend lautet der Text in der Fachinformation: „Die Anwendung von Eviplera sollte <u>wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln</u> von einem Resistenztest begleitet werden und/oder historische		Empfehlung	Kommentare	Bisher unbehandelte Patienten			Primäre/ kürzliche Infektion	Resistenztestung empfohlen	Meldung an das Serokonverterregister des RKI ¹	Chronische Infektion, vor Beginn einer Therapie	Resistenztestung empfohlen	Wenn nicht schon vorher erfolgt	Behandelte Patienten			Nach erstem Therapieversagen	Resistenztestung generell empfohlen vor Therapiewechsel ³	Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich	Mit umfangreichere antiretroviraler Vorbehandlung	Resistenztestung ^{2,3} generell empfohlen vor Therapiewechsel	Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich	In oder nach einer Therapiepause	Resistenztestung u.U. sinnvoll, aber nicht zwingend	Feststellung einer Reversion zum Wildtyp	
	Empfehlung	Kommentare																								
Bisher unbehandelte Patienten																										
Primäre/ kürzliche Infektion	Resistenztestung empfohlen	Meldung an das Serokonverterregister des RKI ¹																								
Chronische Infektion, vor Beginn einer Therapie	Resistenztestung empfohlen	Wenn nicht schon vorher erfolgt																								
Behandelte Patienten																										
Nach erstem Therapieversagen	Resistenztestung generell empfohlen vor Therapiewechsel ³	Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich																								
Mit umfangreichere antiretroviraler Vorbehandlung	Resistenztestung ^{2,3} generell empfohlen vor Therapiewechsel	Abklärung der weiteren Ursachen des Therapieversagens unerlässlich																								
In oder nach einer Therapiepause	Resistenztestung u.U. sinnvoll, aber nicht zwingend	Feststellung einer Reversion zum Wildtyp																								

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden.“ Der Text als solcher impliziert bereits, dass die Berücksichtigung von Resistenztest üblich ist und keine Unterschiede zu anderen antiretroviralen Arzneimitteln bestehen. Insofern bestehen zwischen der Anwendung von FTC/RPV/TDF und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine regelhaften Unterschiede im Hinblick auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Es sind bei der Gabe von FTC/RPV/TDF keine zusätzlichen Leistungen für eine genotypische Resistenztestung zu berücksichtigen.	
S. 25, Zeilen 17-22	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG führt an, dass der pU neben den Ländern, deren Zulassungsstatus tabellarisch dargestellt wird, weitere Länder aufzählt, in denen Zulassungen für FTC/RPV/TDF vorliegen. Das IQWiG bemängelt bei diesen Ländern fehlende Informationen in Modul 2, Abschnitt 2.2 zum Datum der Zulassungserteilung sowie den Bezug zum Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht. <u>Position Gilead Sciences:</u> In Tabelle A 3 im Anhang finden sich diese weiteren Länder mit den entsprechenden Angaben. Die Tabelle wurde zudem noch um weitere Länder ergänzt, zu denen seit der Einreichung des Dossiers zu	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eviplera® neue Angaben vorliegen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Keine.	
Seite 25, Zeilen 26-32	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG bemängelt unvollständige Angaben aus der Fach- oder Gebrauchsinformation in Modul 3A, Abschnitt 3.4.1. Nach Aussage des IQWiG fehlt der Hinweis, dass die Anwendung von FTC/RPV/TDF von einem genotypischen Resistenztest begleitet und/oder historische Resistenzdaten berücksichtigt werden sollten, und es fehlen die Angaben aus der Fach- und Gebrauchsinformation zu Resistenz-assoziierten Mutationen der Reversen Transkriptase von HIV-1 zu Beginn der Therapie. <u>Position Gilead Sciences:</u> In Modul 3, Abschnitt 3.1 wird die vollständige Indikation einschließlich des Hinweises auf den Resistenztest genannt und mit folgender Anmerkung versehen: „Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden auf den Verweis der weiteren zu beachtenden Abschnitte und den Hinweis zur Durchführung eines Resistenztests verzichtet.“ In Modul 3, Abschnitt 3.4.1 wird der Hinweis zum Resistenztest unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)“ erneut genannt: „Die Anwendung von Eviplera sollte von einem Resistenz-	Dieser Einwand hatte keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	test begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).“ Der Abschnitt ist in Modul 3, Abschnitt 3.4.1 somit genannt. Die Angaben aus der Fach-und Gebrauchsinformation zu Resistenz-assoziierten Mutationen der reversen Transkriptase von HIV-1 zu Beginn der Therapie (Abschnitt 5.1 der Fachinformation, Pharmakodynamische Eigenschaften) werden in Modul 3, Abschnitt 3.4.1 nicht dargestellt, sind jedoch in Modul 2, Abschnitt 2.1.2 ausführlich beschrieben. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Keine.	

Literaturverzeichnis

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil. 2012. 05.07.2012.
- [2] Gilead Sciences GmbH. Anforderungsformular für eine Beratung §35a, Juli. 2013.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-064. Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil zur Behandlung der HIV-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten, virologisch supprimierten erwachsenen Patienten ohne virologisches Versagen in der Vorgeschichte. 2013. 28.08.2013.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-091. Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil zur Behandlung der HIV-Infektion bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten. 2013. 07.11.2013.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil. 2013. 05.12.2013.
- [6] Gilead Sciences Inc. Baseline Responses to HIV Symptom Index Questions. 2014.
- [7] European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. Draft. EMEA/CPMP/EWP/633/02; Rev 3. 2013.
- [8] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pixantron – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 154. 2013.
- [9] Kastner M, Wilczynski NL, Walker-Dilks C, McKibbin KA, Haynes B. Age-specific search strategies for Medline. Journal of medical Internet research. 2006;8(4):e25.
- [10] Cane PA, Kaye S, Smit E, Tilston P, Kirk S, Shepherd J, et al. Genotypic antiretroviral drug resistance testing at low viral loads in the UK. HIV Med. 2008 Oct;9(8):673-6.
- [11] Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 04_2012.2 vom 22. Februar. 2012. URL: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20ART%20aktuell.pdf> (aufgerufen am: 02.09.2013).
- [12] Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006 Oct;94(4):451-5.

zu Modul 4 – Bibliographische Literaturrecherche

Datenbankname	MEDLINE(R) without Revisions
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	03.04.2014
Zeitsegment	1946 bis 2014, März Woche 4
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [12]

Tabelle A 1: Ovid-Suchstrategie MEDLINE(R) without Revisions bis heute: 4. Märzwoche 2014 – Verwendete Suchstrategie im Nutzendossier Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (Eviplera®)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/ or exp HIV/	250811
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	305225
3	1 or 2	309807
4	(adult* or erwachs*).mp.	4312453
5	3 and 4	103536
6	500287-72-9.rn.	103
7	(TMC278 or TMC-278 or HY10574 or HY-10574 or R278474 or R-278474 or R314585 or R-314585 or GS9634* or GS-9634* or J05AG05).mp.	46
8	(rilpivirin* and emtricitabin* and tenofovir disoproxil*).mp.	16
9	(RPV and TDF and FTC).mp.	5
10	(rilpivirin* or eviplera or complera).mp.	146
11	6 or 7 or 8 or 9 or 10	151
12	5 and 11	29*
13	randomized controlled trial.pt.	361260
14	(randomized or placebo).mp.	565614
15	13 or 14	565614
16	12 and 15	17**
* Ohne RCT-Filter		
** Mit RCT-Filter		

Datenbankname	MEDLINE(R) without Revisions
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	03.04.2014
Zeitsegment	1946 bis 2014, März Woche 4
Suchfilter	• Filter für Altersgruppen nach Kastner 2006 - Age-specific search strategies for Medline [9] • Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity [12]

Tabelle A 2: Ovid: Suchstrategie MEDLINE(R) without Revisions bis heute: 4. Märzwoche 2014 – Angepasste Suchstrategie nach Empfehlung von Kastner 2006 (IQWiG-Nutzenbewertung vom 28.03.2014)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Acquired Immunodeficiency Syndrome/ or exp HIV Infections/ or exp HIV/	250811
2	(acquir* immun* syndrom* or acquir* immun* deficienc* syndrom* or HIV* or human* immun* or immun* vir* or erwor* immun*).mp.	305225
3	1 or 2	309807
4	500287-72-9.rn.	103
5	(TMC278 or TMC-278 or HY10574 or HY-10574 or R278474 or R-278474 or R314585 or R-314585 or GS9634* or GS-9634* or J05AG05).mp.	46
6	(rilpivirin* and emtricitabin* and tenofovir disoproxil*).mp.	16
7	(RPV and TDF and FTC).mp.	5
8	(rilpivirin* or eviplera or complera).mp.	146
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	151
10	3 and 9	145
11	adult.mp. or middle aged.sh. or age:.tw.	6411002 [#]
12	10 and 11	56 [*]
13	adult*.mp. or middle aged.sh. or age:.tw.	6470462 ^{##}
14	10 and 13	57 [*]
15	randomized controlled trial.pt.	361260
16	(randomized or placebo).mp.	565614
17	15 or 16	565614
18	12 and 17	16 ^{**}
19	14 and 17	17 ^{**}
[#] Suchstrategie nach Kastner 2006: Vorschlag nach IQWiG-Nutzenbewertung zu Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera [®]) vom 28.03.2014 ^{##} Anpassung (Trunkierung) der Suchstrategie nach Kastner 2006 [*] Ohne RCT-Filter		

#	Suchbegriffe	Ergebnis
** Mit RCT-Filter		

Zu Modul 2 – Internationaler Zulassungsstatus

Tabelle A 3: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Albanien	Eviplera ist angezeigt für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien/ml. Der Nachweis des Nutzens der Kombination Emtricitabin, Rilpivirin Hydrochlorid und Tenofoviridisoproxilfumarat in der antiretroviralen Therapie stützt sich auf Analysen zu 48 Wochen-Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit in zwei randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase III-Studien in nicht-vorbehandelten Patienten (siehe Abschnitt 5.1). Wie bei anderen antiretroviralen medizinischen Produkten sollte ein genotypischer Resistenztest den Einsatz von Eviplera begleiten (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).	06. Februar 2013	kein Bezug
Anguilla	COMPLERA, eine Kombination aus zwei NRTI (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat) und einem NNRTI (Rilpivirin) ist angezeigt für den Gebrauch als komplettes Regime für die Behandlung der HIV-1-Infektion in nicht-vorbehandelten Erwachsenen (1). Die folgenden Punkte sollten beachtet werden, wenn eine Therapie mit COMPLERA begonnen wird: • Patienten mit einer höheren Viruslast als 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL bei Therapiebeginn erlitten häufiger ein virologisches Versagen unter	08. Mai 2012	kein Bezug

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	der Therapie mit Rilpivirin als Patienten mit einer Viruslast von weniger als 100.000 Kopien/mL bei Therapiebeginn. - Die beobachteten Raten des virologischen Versagens bei mit Rilpivirin behandelten Patienten waren in einem größeren Maße mit einer allgemeinen Behandlungsresistenz und Kreuzresistenz gegenüber der Klasse der NNRTI verbunden als bei Efavirenz. - Mehr Patienten mit Rilpivirin entwickelten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz im Vergleich zu Efavirenz. (1, 12.4, 14) - COMPLERA ist nicht empfohlen für Patienten unter 18 Jahren. (8.4)		
Antigua und Barbuda	COMPLERA, eine Kombination aus zwei NRTI (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat) und einem NNRTI (Rilpivirin) ist angezeigt für den Gebrauch als komplettes Regime für die Behandlung der HIV-1-Infektion in nicht-vorbehandelten Erwachsenen (1). Die folgenden Punkte sollten beachtet werden, wenn eine Therapie mit COMPLERA begonnen wird: - Patienten mit einer höheren Viruslast als 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL bei Therapiebeginn erlitten häufiger ein virologisches Versagen unter der Therapie mit Rilpivirin als Patienten mit einer Viruslast von weniger als 100.000 Kopien/mL bei Therapiebeginn. - Die beobachteten Raten des virologischen Versagens bei	08. Mai 2012	kein Bezug

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	mit Rilpivirin behandelten Patienten waren in einem größeren Maße mit einer allgemeinen Behandlungsresistenz und Kreuzresistenz gegenüber der Klasse der NNRTI verbunden als bei Efavirenz. • Mehr Patienten mit Rilpivirin entwickelten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz im Vergleich zu Efavirenz. (1, 12.4, 14) • COMPLERA ist nicht empfohlen für Patienten unter 18 Jahren. (8.4)		
Aruba	COMPLERA, eine Kombination aus zwei NRTI (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat) und einem NNRTI (Rilpivirin) ist angezeigt für den Gebrauch als komplettes Regime für die Behandlung der HIV-1-Infektion in nicht-vorbehandelten Erwachsenen (1). Die folgenden Punkte sollten beachtet werden, wenn eine Therapie mit COMPLERA begonnen wird: • Patienten mit einer höheren Viruslast als 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL bei Therapiebeginn erlitten häufiger ein virologisches Versagen unter der Therapie mit Rilpivirin als Patienten mit einer Viruslast von weniger als 100.000 Kopien/mL bei Therapiebeginn. • Die beobachteten Raten des virologischen Versagens bei mit Rilpivirin behandelten Patienten waren in einem größeren Maße mit einer allgemeinen Behandlungsresistenz und Kreuzresistenz gegenüber der Klasse der NNRTI verbunden als bei Efavirenz.	12. September 2013	kein Bezug

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	• Mehr Patienten mit Rilpivirin entwickelten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz im Vergleich zu Efavirenz. (1, 12.4, 14) • COMPLERA ist nicht empfohlen für Patienten unter 18 Jahren. (8.4)		
Britische Jungferninseln	COMPLERA, eine Kombination aus zwei NRTI (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat) und einem NNRTI (Rilpivirin) ist angezeigt für den Gebrauch als komplettes Regime für die Behandlung der HIV-1-Infektion in nicht-vorbehandelten Erwachsenen (1). Die folgenden Punkte sollten beachtet werden, wenn eine Therapie mit COMPLERA begonnen wird: • Patienten mit einer höheren Viruslast als 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL bei Therapiebeginn erlitten häufiger ein virologisches Versagen unter der Therapie mit Rilpivirin als Patienten mit einer Viruslast von weniger als 100.000 Kopien/mL bei Therapiebeginn. • Die beobachteten Raten des virologischen Versagens bei mit Rilpivirin behandelten Patienten waren in einem größeren Maße mit einer allgemeinen Behandlungsresistenz und Kreuzresistenz gegenüber der Klasse der NNRTI verbunden als bei Efavirenz. • Mehr Patienten mit Rilpivirin entwickelten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz im Vergleich zu Efavirenz. (1, 12.4, 14) • COMPLERA ist nicht empfohlen für Patienten unter	08. Mai 2012	kein Bezug

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	18 Jahren. (8.4)		
Costa Rica	COMPLERA (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxilfumarat) ist angezeigt für den Gebrauch als komplettes Regime zur Behandlung der HIV-1 Infektion bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen. Diese Indikation beruht auf den Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen zu Woche 48 von zwei randomisierten, doppelblinden, aktivkontrollierten Phase III-Studien bei nicht-vorbehandelten Patienten mit dem Vergleich von Rilpivirin gegen Efavirenz. [siehe klinische Studien (13)]. Die folgenden Punkte sollten beachtet werden, wenn eine Therapie mit COMPLERA begonnen wird: • Patienten mit einer höheren Viruslast als 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL bei Therapiebeginn erlitten häufiger ein virologisches Versagen unter der Therapie mit Rilpivirin als Patienten mit einer Viruslast von weniger als 100.000 Kopien/mL bei Therapiebeginn [siehe klinische Studien (13)]. • Die beobachteten Raten des virologischen Versagens bei mit Rilpivirin behandelten Patienten waren in einem größeren Maße mit einer allgemeinen Behandlungsresistenz und Kreuzresistenz gegenüber der Klasse der NNRTI verbunden als bei Efavirenz [siehe Mikrobiologie (11.4)]. • Mehr Patienten mit Rilpivirin entwickelten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz im Vergleich zu Efavirenz [siehe Mikrobiologie (11.4)].	15. März 2013	kein Bezug

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	• COMPLERA ist nicht empfohlen für Patienten unter 18 Jahren [siehe besondere Patientengruppen (8.4)].		
Dominikanische Republik	COMPLERA, eine Kombination aus zwei NRTI (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat) und einem NNRTI (Rilpivirin) ist angezeigt für den Gebrauch als komplettes Regime für die Behandlung der HIV-1-Infektion in nicht-vorbehandelten Erwachsenen (1). Die folgenden Punkte sollten beachtet werden, wenn eine Therapie mit COMPLERA begonnen wird: • Patienten mit einer höheren Viruslast als 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL bei Therapiebeginn erlitten häufiger ein virologisches Versagen unter der Therapie mit Rilpivirin als Patienten mit einer Viruslast von weniger als 100.000 Kopien/mL bei Therapiebeginn. • Die beobachteten Raten des virologischen Versagens bei mit Rilpivirin behandelten Patienten waren in einem größeren Maße mit einer allgemeinen Behandlungsresistenz und Kreuzresistenz gegenüber der Klasse der NNRTI verbunden als bei Efavirenz. • Mehr Patienten mit Rilpivirin entwickelten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz im Vergleich zu Efavirenz. (1, 12.4, 14) • COMPLERA ist nicht empfohlen für Patienten unter 18 Jahren. (8.4)	08. Mai 2012	kein Bezug
Grenada	COMPLERA, eine Kombination aus zwei NRTI (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat) und einem	08. Mai 2012	kein Bezug

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	NNRTI (Ralpivirin) ist angezeigt für den Gebrauch als komplettes Regime für die Behandlung der HIV-1-Infektion in nicht-vorbehandelten Erwachsenen (1). Die folgenden Punkte sollten beachtet werden, wenn eine Therapie mit COMPLERA begonnen wird: • Patienten mit einer höheren Viruslast als 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL bei Therapiebeginn erlitten häufiger ein virologisches Versagen unter der Therapie mit Ralpivirin als Patienten mit einer Viruslast von weniger als 100.000 Kopien/mL bei Therapiebeginn. • Die beobachteten Raten des virologischen Versagens bei mit Ralpivirin behandelten Patienten waren in einem größeren Maße mit einer allgemeinen Behandlungsresistenz und Kreuzresistenz gegenüber der Klasse der NNRTI verbunden als bei Efavirenz. • Mehr Patienten mit Ralpivirin entwickelten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz im Vergleich zu Efavirenz. (1, 12.4, 14) • COMPLERA ist nicht empfohlen für Patienten unter 18 Jahren. (8.4)		
Haiti	COMPLERA, eine Kombination aus zwei NRTI (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat) und einem NNRTI (Ralpivirin) ist angezeigt für den Gebrauch als komplettes Regime für die Behandlung der HIV-1-Infektion in nicht-vorbehandelten Erwachsenen. (1) Die folgenden Punkte sollten beachtet werden, wenn eine Therapie mit COMPLERA begonnen wird:	07. Mai 2013	kein Bezug

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	• Patienten mit einer höheren Viruslast als 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL bei Therapiebeginn erlitten häufiger ein virologisches Versagen unter der Therapie mit Rilpivirin als Patienten mit einer Viruslast von weniger als 100.000 Kopien/mL bei Therapiebeginn. • Die beobachteten Raten des virologischen Versagens bei mit Rilpivirin behandelten Patienten waren in einem größeren Maße mit einer allgemeinen Behandlungsresistenz und Kreuzresistenz gegenüber der Klasse der NNRTI verbunden als bei Efavirenz. • Mehr Patienten mit Rilpivirin entwickelten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz im Vergleich zu Efavirenz. (1, 12.4, 14) • COMPLERA ist nicht empfohlen für Patienten unter 18 Jahren. (8.4)		
Jamaica	COMPLERA, eine Kombination aus zwei NRTI (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat) und einem NNRTI (Rilpivirin) ist angezeigt für den Gebrauch als komplettes Regime für die Behandlung der HIV-1-Infektion in nicht-vorbehandelten Erwachsenen. (1) Die folgenden Punkte sollten beachtet werden, wenn eine Therapie mit COMPLERA begonnen wird: • Patienten mit einer höheren Viruslast als 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL bei Therapiebeginn erlitten häufiger ein virologisches Versagen unter der Therapie mit Rilpivirin als Patienten mit einer Viruslast von weniger als	21. November 2013	kein Bezug

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	100.000 Kopien/mL bei Therapiebeginn. - Die beobachteten Raten des virologischen Versagens bei mit Rilpivirin behandelten Patienten waren in einem größeren Maße mit einer allgemeinen Behandlungsresistenz und Kreuzresistenz gegenüber der Klasse der NNRTI verbunden als bei Efavirenz. Mehr Patienten mit Rilpivirin entwickelten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz im Vergleich zu Efavirenz. (1, 12.4, 14) - Mehr Patienten mit Rilpivirin entwickelten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz im Vergleich zu Efavirenz. (1, 12.4, 14) - COMPLERA ist nicht empfohlen für Patienten unter 18 Jahren. (8.4)		
Kroatien	Eviplera wird zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen Infektion), die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind und die eine Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml aufweisen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 and 5.1). Die Anwendung von Eviplera sollte wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 and 5.1).	28. November 2011	A
Mazedonien	Eviplera wird zur Behandlung von antiretroviral nicht-vorbehandelten	13. September 2012	kein Bezug

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	Erwachsenen mit einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet. Die Anwendung von Eviplera sollte wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden (siehe Abschnitte 4.4 and 5.1).		
Montserrat	COMPLERA, eine Kombination aus zwei NRTI (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat) und einem NNRTI (Ralpivirin) ist angezeigt für den Gebrauch als komplettes Regime für die Behandlung der HIV-1-Infektion in nicht-vorbehandelten Erwachsenen (1). Die folgenden Punkte sollten beachtet werden, wenn eine Therapie mit COMPLERA begonnen wird: • Patienten mit einer höheren Viruslast als 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL bei Therapiebeginn erlitten häufiger ein virologisches Versagen unter der Therapie mit Ralpivirin als Patienten mit einer Viruslast von weniger als 100.000 Kopien/mL bei Therapiebeginn. • Die beobachteten Raten des virologischen Versagens bei mit Ralpivirin behandelten Patienten waren in einem größeren Maße mit einer allgemeinen Behandlungsresistenz und Kreuzresistenz gegenüber der Klasse der NNRTI verbunden als bei Efavirenz. • Mehr Patienten mit Ralpivirin entwickelten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz im Vergleich zu Efavirenz. (1, 12.4, 14)	08. Mai 2012	kein Bezug

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zu- lassungsertei- lung	Bezug zu An- wendungsgebie- ten, auf die sich das Dossier be- zieht ^a
	COMPLERA ist nicht empfohlen für Patienten unter 18 Jahren. (8.4)		
Saint Lucia	COMPLERA, eine Kombination aus zwei NRTI (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat) und einem NNRTI (Ralpivirin) ist angezeigt für den Gebrauch als komplettes Regime für die Behandlung der HIV-1-Infektion in nicht-vorbehandelten Erwachsenen (1). Die folgenden Punkte sollten beachtet werden, wenn eine Therapie mit COMPLERA begonnen wird: - Patienten mit einer höheren Viruslast als 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL bei Therapiebeginn erlitten häufiger ein virologisches Versagen unter der Therapie mit Ralpivirin als Patienten mit einer Viruslast von weniger als 100.000 Kopien/mL bei Therapiebeginn. - Die beobachteten Raten des virologischen Versagens bei mit Ralpivirin behandelten Patienten waren in einem größeren Maße mit einer allgemeinen Behandlungsresistenz und Kreuzresistenz gegenüber der Klasse der NNRTI verbunden als bei Efavirenz. - Mehr Patienten mit Ralpivirin entwickelten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz im Vergleich zu Efavirenz. (1, 12.4, 14) - COMPLERA ist nicht empfohlen für Patienten unter 18 Jahren. (8.4)	08. Mai 2012	kein Bezug
St. Kitts und Nevis	COMPLERA, eine Kombination aus zwei NRTI (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat) und einem NNRTI (Ralpivirin) ist angezeigt für den Gebrauch als komplettes Regime	08. Mai 2012	kein Bezug

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	für die Behandlung der HIV-1-Infektion in nicht-vorbehandelten Erwachsenen (1). Die folgenden Punkte sollten beachtet werden, wenn eine Therapie mit COMPLERA begonnen wird: • Patienten mit einer höheren Viruslast als 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL bei Therapiebeginn erlitten häufiger ein virologisches Versagen unter der Therapie mit Rilpivirin als Patienten mit einer Viruslast von weniger als 100.000 Kopien/mL bei Therapiebeginn. • Die beobachteten Raten des virologischen Versagens bei mit Rilpivirin behandelten Patienten waren in einem größeren Maße mit einer allgemeinen Behandlungsresistenz und Kreuzresistenz gegenüber der Klasse der NNRTI verbunden als bei Efavirenz. • Mehr Patienten mit Rilpivirin entwickelten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz im Vergleich zu Efavirenz. (1, 12.4, 14) • COMPLERA ist nicht empfohlen für Patienten unter 18 Jahren. (8.4)		
St. Vincent und die Grenadinen	COMPLERA, eine Kombination aus zwei NRTI (Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat) und einem NNRTI (Rilpivirin) ist angezeigt für den Gebrauch als komplettes Regime für die Behandlung der HIV-1-Infektion in nicht-vorbehandelten Erwachsenen (1). Die folgenden Punkte sollten beachtet werden, wenn eine Therapie mit COMPLERA begonnen wird: • Patienten mit einer höheren Viruslast als 100.000 HIV-1-	08. Mai 2012	kein Bezug

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	RNA-Kopien/mL bei Therapiebeginn erlitten häufiger ein virologisches Versagen unter der Therapie mit Rilpivirin als Patienten mit einer Viruslast von weniger als 100.000 Kopien/mL bei Therapiebeginn. - Die beobachteten Raten des virologischen Versagens bei mit Rilpivirin behandelten Patienten waren in einem größeren Maße mit einer allgemeinen Behandlungsresistenz und Kreuzresistenz gegenüber der Klasse der NNRTI verbunden als bei Efavirenz. - Mehr Patienten mit Rilpivirin entwickelten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz im Vergleich zu Efavirenz. (1, 12.4, 14) - COMPLERA ist nicht empfohlen für Patienten unter 18 Jahren. (8.4)		
Uruguay	COMPLERA[®] (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxilfumarat) ist angezeigt für den Gebrauch als komplettes Regime für die Behandlung der HIV-1-Infektion in antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit einer Viruslast HIV-1-RNA von weniger oder gleich 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL bei Therapiebeginn. Diese Indikation beruht auf den Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen zu Woche 96 von zwei randomisierten, doppelblinden, aktivkontrollierten Phase III-Studien bei nicht-vorbehandelten Patienten mit dem Vergleich von Rilpivirin gegen Efavirenz [siehe klinische Studien (14)]. Die folgenden Punkte sollten beachtet werden, wenn eine Therapie mit COMPLERA begonnen wird: Patienten mit einer höheren	08. Januar 2014	kein Bezug

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung ^b)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	Viruslast als 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL bei Therapiebeginn erlitten häufiger ein virologisches Versagen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/mL) unter der Therapie mit Rilpivirin als Patienten mit einer Viruslast von weniger oder gleich 100.000 Kopien/mL bei Therapiebeginn [siehe klinische Studien (14)]. • Unabhängig von der HIV-1-RNA-Viruslast zu Therapiebeginn erlitten mehr Patienten mit einer CD4-Zellzahl von weniger als 200 Zellen/mm³ unter der Therapie mit Rilpivirin ein virologisches Versagen als Patienten mit einer CD4-Zellzahl von mehr oder gleich 200 Zellen/mm³ [siehe klinische Studien (14)]. • Die beobachteten Raten des virologischen Versagens bei mit Rilpivirin behandelten Patienten waren in einem größeren Maße mit einer allgemeinen Behandlungsresistenz und Kreuzresistenz gegenüber der Klasse der NNRTI verbunden als bei Efavirenz [siehe Mikrobiologie (12.4)]. • Mehr Patienten mit Rilpivirin entwickelten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz im Vergleich zu Efavirenz [siehe Mikrobiologie (12.4)]. • COMPLERA ist nicht empfohlen für Patienten unter 18 Jahren [siehe besondere Patientengruppen (8.4)].		
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4, Modul 2 zu Eviplera[®]; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben. b: freie deutsche Übersetzung Die Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Gilead Sciences-Informationen mit dem Stand vom 19. Februar 2014.			

5.2 Stellungnahme der Janssen Cilag GmbH

Datum	14.04.2014
Stellungnahme zu	<i>Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil/Eviplera</i>
Stellungnahme von	<i>Janssen Cilag GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG argumentiert in seiner Bewertung, dass der pharmazeutische Unternehmer die zweckmäßige Vergleichstherapie des GBA nicht umgesetzt habe, „Die Patienten in der Kontrollgruppe, dem SBR-Arm, führten ihre bisherige Therapie, die sie vor Studienbeginn einnahmen (1 PI/r und 2 NRTI), in der Studie GS-US-264-0106 fort. Dabei bestand für die Patienten keine Möglichkeit zur Anpassung oder eines Wechsels des Therapieregimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase, obwohl die Mehrheit der Patienten vor Studienbeginn einen Therapiewechsel wünschte. So gaben z. B. von den Patienten im SBR-Arm 10,7 % aktuelle Nebenwirkungen und 21,4 % Sorge vor Langzeitnebenwirkungen ihrer aktuellen Therapie als Grund zur Studienteilnahme an.“ (IQWiG 2014, S. 5). Diese Einschätzung aus mehreren Gründen nicht nachzuvollziehen. 1) Wenn 10,7% der Patienten im SBR Arm sich aufgrund von Nebenwirkungen ein Wechsel des Therapieregimes wünscht, ist dies weit entfernt von einer Mehrheit der Patienten. Die 21,4% mit Sorgen vor Langzeitwirkungen stellen ebenfalls nicht die Mehrheit, darüber hinaus ist diese Sorge sehr allgemein und höchstwahrscheinlich regimeinvariant. Das IQWiG hätte hier Literatur angeben müssen, die belegt, dass dieser Wert höher ist als bei der Allgemeinheit der HIV-Patienten. Dieser Beleg wurde nicht erbracht. 2) Laut Dossiers des pU waren die Patienten im Schnitt über	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie GS-US-264-0106 nicht adäquat umgesetzt. Die Patienten in der Kontrollgruppe führten ihre bisherige Therapie, die sie vor Studienbeginn einnahmen, in der Studie fort. Diese Therapie bestand aus einer Kombination aus einem PI/r und zwei NRTI. Dabei bestand für die Patienten keine Möglichkeit zur Anpassung oder eines Wechsels des Therapieregimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase, obwohl die Mehrheit der Patienten vor Studienbeginn einen Therapiewechsel wünschte. So gaben z. B. von den Patienten im Kontroll-Arm 10,7% aktuelle Nebenwirkungen und 21,4 % Sorge vor Langzeitnebenwirkungen ihrer aktuellen Therapie als Grund zur Studienteilnahme an, im Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil-Arm waren es 8,5 % bzw. 13,9 %. Dies macht deutlich, dass im Rahmen der Studie eine Anpassung bzw. ein Wechsel der antiretroviralen Therapie zumindest hätte angeboten werden müssen, um die zweckmäßige Vergleichstherapie abzubilden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst unter anderem gerade diese Aspekte zur Charakterisierung einer individuellen antiretroviralen Therapie: „(...) unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere (...) aufgrund von Nebenwirkungen“. Die Fortführung der bisherigen antiretroviralen Therapie, bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit einem PI/r ist keine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „individuelle antiretrovirale Therapie“, da in der Studie GS-US-264-0106 der zuvor angegebene Wechselwunsch der Patienten nicht berücksichtigt wurde. In der Studie hätte ggf. vor der Randomisierung unter Berücksichtigung

Stellungnehmer: Janssen Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
drei Jahre unter antiretroviraler Therapie, wobei über 80% der Patienten noch ihr erstes Therapieregime bekam (Gilead 2014, Modul 4, S. 16). Daraus ergibt sich eine Abgangsquote von ca. 7% pro Jahr ($1,00 \times X^3 = 0,80$). Umgelegt auf die Studiendauer von 24 Wochen hätten also unter Extrapolation der bisherigen Therapiewechselrate weniger als 3,5% der Patienten von diesem Angebot eines Therapiewechsels Gebrauch gemacht. Da die Therapiewechselrate in den ersten Wochen einer Therapie besonders hoch ist und anschließend abflacht, ist dies sogar ein nach oben verzerrter Wert. Aus diesem Grund ist es absolut unwahrscheinlich, dass die Möglichkeit eines Therapiewechsels die Studienergebnisse in irgendeiner Art beeinflusst hätte. Die Studie aus diesem Grund nicht zu akzeptieren ist daher in unseren Augen ein Fehler.	der patientenindividuellen Voraussetzungen eine Wechseloption bestimmt werden können, die dann, nach Randomisierung, im Kontroll-Arm angewendet werden würde. Je nach individuellem antiretroviralem Anfangsregime wäre auch eine Therapievereinfachung möglich, allerdings nicht zwangsläufig auf ein Ein-Tabletten Regime.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

IQWiG (2014), Bericht Nr 216, Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

Gilead (2014), Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovirdisoproxil (Eviplera®), Modul 4A.

5.3 Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH

Datum	16.04.2014
Stellungnahme zu	Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil
Stellungnahme von	ViiV Healthcare GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Medizinische Expertise Aus Sicht von ViiV Healthcare erfordert die Bedeutung der Nutzenbewertung nicht nur eine hochprofessionelle methodische Prüfung des Dossiers, sondern ein ebenso hohes Niveau an medizinischer Expertise. Das Einbeziehen nur eines medizinischen Experten stellt dafür bereits eine erste Hürde dar und steht im Ungleichgewicht gegenüber der Zahl der involvierten Methodiker. ViiV sieht hierin die Möglichkeit zu einer Optimierung des Prozesses und schlägt vor in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige zu beteiligen, um das potenzielle Risiko verzerrter Einzelmeinungen einzudämmen. Auch die standardmäßige Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften wie bspw. der DAIG ist vor diesem Hintergrund sinnvoll und wünschenswert.	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	17. April 2014
Stellungnahme zu	Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil/ Eviplera®
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie) ist bei der Nutzenbewertung von Eviplera anzumerken, dass lediglich ein medizinisch-fachlicher Berater zur Dossierbewertung herangezogen wurde. Um eine sachgerechte und ausgewogene Dossierbewertung sicherzustellen, ist es aus Sicht von AbbVie essentiell mehrere medizinisch-sachliche Berater einzubeziehen. Darüber hinaus sollten Berufsgesellschaften, medizinische Fachgesellschaften sowie Patientenorganisationen konsultiert werden. Nur unter Einbezug mehrerer medizinisch-fachlicher Berater, der Berufsverbände und der relevanten Fachgesellschaften kann sichergestellt werden, dass die Beratung nicht einseitig erfolgt. Weiterhin hat der herangezogene medizinisch-fachliche Berater in der Selbstauskunft zu möglichen Interessenskonflikten die Frage zur Berater Tätigkeit in den letzten drei Jahren nicht völlig ausgeschlossen. Das Ausmaß sollte ebenfalls konkretisiert und veröffentlicht werden. Dies gilt gleichermaßen für die Frage drei der Selbstauskunft zum erhaltenen Honorar. Aus der Sicht von AbbVie ist durch diese Vorgehensweise keine Transparenz gegeben und die notwendige Unabhängigkeit des medizinisch-fachlichen Beraters nicht beurteilbar. Weiterhin ist aus Sicht von AbbVie zu bemängeln, dass kein Einbezug von Patienten oder deren Interessensvertreter erfolgte. Es scheint fraglich ob die Referenzierung auf die Informationen aus der Dossierbewertung eines anderen Präparates (Elvitegravir-Fixkombination) sachgerecht ist.	Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung oder Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	17. 04. 2014
Stellungnahme zu	Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovirdisoproxil - 2014-01-01-D-089 (neues Anwendungsgebiet) / Eviplera®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnahmer: MSD

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1, Zeile 24 - 29	MSD SHARP & DOHME GMBH	Seitens des IQWiGs wird angemerkt, dass keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingingen. Für die vorliegende Dossierbewertung wurde daher auf Informationen zurückgegriffen, die für die Dossierbewertung der Elvitegravir-Fixkombination (Auftrag A13-25) übermittelt wurden. Vorgeschlagene Änderungen: - Zur Steigerung der Transparenz in zukünftigen Verfahren möchten wir anregen, das veröffentlicht wird, ob und welche Patientenorganisationen kontaktiert worden sind und warum die Kommentierung abgelehnt wurde. - Darüber hinaus möchten wir anregen, Kriterien zu definieren und offenzulegen, anhand derer eine frühere Rückmeldung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erreicht und auf andere Verfahren übertragen werden kann	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.
Seite 16 (Zeile 32 ff)	MSD SHARP & DOHME GMBH	In der Nutzenbewertung wird auf die zweite Revision der EMA-Leitlinie EMEA/CHMP/EWP/633/02 (EMA, 2008) verwiesen, wonach die Mindeststudiendauer 48 Wochen (antiretroviral vorbehandelten Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. zwei Jahre (antiretroviral vorbehandelten Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) beträgt. Wir bitten in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen, dass inzwischen eine präfinale	Weiterhin ist die in der Studie realisierte Mindeststudiendauer der randomisierten kontrollierten Studienphase von 24 Wochen grundsätzlich

		dritte Revision dieser Leitlinie vorliegt (EMA, 2013), wonach nicht mehr die Behandlungsvorgeschichte der Patienten, sondern vielmehr der Resistenzstatus in den Mittelpunkt rückt: <i>"In contrast with the approach taken in EMEA/CPMP/EWP/633/02 Rev2 this revision defines trial populations according to documented viral resistance rather than treatment histories. In this guidance document, the term treatment naïve refers to patients who have not previously received antiretroviral therapy, and who are infected with HIV without mutations conferring drug resistance in their major viral populations, as determined by standard genotypic assays (i.e. virus that is predicted to be fully susceptible). The term treatment experienced is not used in this revision since it does not adequately define a patient population that is harbouring drug-resistant viruses. Instead, the focus is on the evaluation of the in-vitro and in-vivo activity of a new agent against HIV, including virus with demonstrated resistance that is relevant to the class to which the new agent belongs".</i>	als zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens einzustufen, da die HIV Infektion bisher nicht heilbar ist und so eine lebenslange Therapie erfordert. Um Endpunkte in dieser Indikation valide beurteilen zu können, ist ein längerer Studienverlauf erforderlich. Zudem wird in der aktuell gültigen Fassung der Leitlinie¹⁵ zur Entwicklung von medizinischen Produkten zur Behandlung von HIV-Infektionen der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency EMA) eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen (Studien an antiretroviral vorbehandelten Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. von sogar
--	--	---	--

¹⁵ European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 20.11.2008

			etwa 2 Jahren (Studien an antiretroviral vorbehandelten Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) gefordert.
--	--	--	--

Literaturverzeichnis

1. EMA, 2008: European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 20.11.2008 [Zugriff: 08.04.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003399.pdf
2. EMA, 2013: European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection; draft [online]. 19.09.2013 [Zugriff: 08.04.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/09/WC500150733.pdf.

5.6 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (dagnä) e.V.

Datum	17. April 2014
Stellungnahme zu	Fixdosiskombination Eviplera® (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil)
Stellungnahme von	 Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (dagnä) e.V. Für den Vorstand: Dr. med. Stephan Klauke Perleberger Straße 27 10559 Berlin Fon: 030 – 398 01 93 -0 Fax: 030 – 398 01 93 -20 Mail: verein@dagnae.de www.dagnae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Nutzenbewertung zur fixen Dosiskombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (im Folgenden: RPV/FTC/TDF) kommt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Bezugsgruppe sind antiretroviral vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ Kopien/ml, bei denen keine Mutationen vorliegen, die mit einer Resistenz gegen die eingesetzten Medikamentenklassen assoziiert sind. Bewertung dagnä: Das Gutachten des IQWiG ist aus Sicht der dagnä nachvollziehbar. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die fixe Dosiskombination RPV/FTC/TDF im deutschen Behandlungsalltag bei nicht-vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten bereits eine sehr breite Akzeptanz findet. Bei vorbehandelten Patienten, insbesondere solchen, die mit Protease-Inhibitoren vorbehandelt werden, stellt die fixe Dosiskombination RPV/FTC/TDF eine im Vergleich zu den bisher zugelasse-	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

nen Therapien effektive, einfach umzusetzende kostengünstige Alternative dar. Zusammenfassend ist somit festzuhalten, dass die Verfügbarkeit der fixen Dosiskombination RPV/FTC/TDF für bereits vorbehandelte Patienten aus Sicht der dagnä eine sinnvolle Erweiterung der antiretroviral wirksamen Kombinationstherapien darstellt und die individuellen Therapiemöglichkeiten ergänzt.	
Das IQWiG kommt im Wesentlichen durch zwei Gründe zu seinem Ergebnis: Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Patienten in der Kontrollgruppe wurden auf ihrer bisherigen Therapie belassen und hatten nicht die Möglichkeit zur Anpassung oder eines Wechsels des Therapieregimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase. Dies wurde als fehlende Umsetzung der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) empfohlenen zweckmäßigen Vergleichstherapie gewertet. Nicht ausreichende Studiendauer: Es wird eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen (antiretroviral vorbehandelte Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. 2 Jahren (antiretroviral vorbehandelte Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) als notwendig angesehen.	Die Fortführung der bisherigen antiretroviral Therapie, bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit einem PI/r ist keine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „individuelle antiretrovirale Therapie“, da in der Studie GS-US-264-0106 der zuvor angegebene Wechselwunsch der Patienten nicht berücksichtigt wurde. In der Studie hätte ggf. vor der Randomisierung unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Voraussetzungen eine Wechseloption bestimmt werden können, die dann, nach Randomisierung, im Kontroll-Arm angewendet werden würde. Je nach individuellem antiretroviralem Anfangsregime wäre auch eine Therapievereinfachung möglich, allerdings nicht zwangsläufig auf ein Ein-Tabletten Regime. Weiterhin ist die in der Studie realisierte Mindeststudiendauer der randomisierten kontrollierten Studienphase von 24 Wochen grundsätzlich als zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens einzustufen, da die HIV Infektion bisher nicht heilbar ist und so eine lebenslange Therapie erfordert. Um Endpunkte in dieser Indikation valide beurteilen zu können, ist ein längerer Studienverlauf erforderlich. Zudem wird in der aktuell gültigen Fassung der Leitlinie2 zur Entwicklung von medizinischen Produkten zur Behandlung von HIV-Infektionen der europäischen Zu-

Bewertung dagnä:

zu 1) Hier ist auf die grundsätzliche Limitation der Interpretation von Daten randomisierter, kontrollierter Studien für den klinischen Alltag hinzuweisen. Zweifellos sind prospektive, randomisierte Studien der medizinische Goldstandard jeden Erkenntnisgewinns. Strikte Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. aktiver Drogen- und Alkoholkonsum, Malignome, aktive Aids-Erkrankungen, Begleiterkrankungen und entsprechende Ko-Medikationen, etc.) führen jedoch zu einer erheblichen Positivselektion nicht anderweitig erkrankter Menschen in diesen Studien und damit auch immer zwangsläufig zu einer Limitation der Aussagekraft für den täglichen klinischen Alltag. Hier schließt sich die Frage an, ob es überhaupt eine spezielle zweckmäßige Vergleichstherapie geben kann.

In einer großen europäischen Kohortenanalyse liegt der Anteil von Therapieabbrüchen und -modifikationen bei ca. 47% (1). Hauptgrund hierfür sind Nebenwirkungen der antiretroviralen Medikamente und Patientenwünsche, nicht aber virologisches Versagen mit Resistenzentwicklung. Diese hohe Therapiemodifikationsrate ist ein Beleg für die Notwendigkeit einer individualisierten Therapie im klinischen Alltag, um der Vielzahl patientenspezifischer Gegebenheiten gerecht zu werden. Es gibt kein einzelnes antiretrovirales Medikament, welches für jeden Patienten optimal geeignet ist. Solange ein solches Idealmedikament nicht existiert, sind Ärzte bei der Behandlung HIV-Infizierter auf möglichst viele verschiedene antiretroviral wirksame Substanzen angewiesen, um individualisierte Therapien umsetzen zu können.

lassungsbehörde (European Medicines Agency EMA) eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen (Studien an antiretroviral vorbehandelten Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. von sogar etwa 2 Jahren (Studien an antiretroviral vorbehandelten Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) gefordert.

zu 2) Der Beurteilung des IQWiG ist zuzustimmen. Eine längere Studiendauer ist zu begrüßen.	
---	--

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS* 2013, 27:803-13.

5.7 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	17. April 2014
Stellungnahme zu	Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera®)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 1. April 2014 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die Wirkstoff-Kombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) in einem neuen Anwendungsgebiet. Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen für Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2014). Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (BI) nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG und dem Frühbewertungsdossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zu Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (Eviplera®). BI ist Zulassungsinhaber des nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitors (NNRTI) Nevirapin (Viramune®) zur Behandlung von HIV-1-Infizierten, der in Europa seit 1998 zugelassen ist (European Medicines Agency, 2011).	
In Tabelle 3-2 „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ in Modul 3A des Frühbewertungsdossiers von Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) werden Fachinformationen von Viramune® 200mg und 400mg vom April 2013 referenziert (Gilead Sciences GmbH, 2014). Wir möchten darauf hinweisen, dass diese Fachinformationen im Laufe des Jahres 2013 um Verweise ergänzt wurden und die aktualisierten Versionen seit November 2013 verfügbar sind (Boehringer Ingelheim, 2013a, Boehringer Ingelheim, 2013b).	Das Argument hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein medizinisch-fachlicher Berater zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen beispielsweise mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird - wäre bei zukünftigen Verfahren wünschenswert. Dies kann dazu beitragen, das Risiko zu minimieren, dass die Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird. Eine frühzeitige Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften und der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen erscheint im Rahmen der Dossierbewertung als sinnvoll.	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung (oder Nicht-Einbindung) von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.
Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachlichen Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben auch auf diese Fragen Stellung zu beziehen, wäre einer Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich. Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.	S. O.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- Boehringer Ingelheim. 2013a. Fachinformation Viramune 200 mg Retardtabletten. Stand November 2013. Available: <http://www.fachinfo.de/> [Accessed 02.04.2014].
- Boehringer Ingelheim. 2013b. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten. Stand November 2013. Available: <http://www.fachinfo.de/> [Accessed 02.04.2014].
- European Medicines Agency. 2011. EPAR summary for the public: Viramune (nevirapine). Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000183/WC500051483.pdf [Accessed 02.04.2014].
- Gilead Sciences GmbH. 2014. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) (neues Anwendungsgebiet). Modul 3A. Available: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-429/2014-01-02_Modul3A_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofoviridisoproxil.pdf [Accessed 02.04.2014].
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2014. IQWiG Bericht Nr. 216: Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (neues Anwendungsgebiet)- Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Available: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-431/2014-03-28_A14-03_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Accessed 02.03.2014].

5.8 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22. April 2014
Stellungnahme zu	Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil / Eviplera® (neues Anwendungsgebiet)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstraße 29 80636 München Ansprechpartner: Detlef Nouvertné

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung für die Fixdosiskombination aus Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) basierend auf seiner Methodik zum Schluss, dass ein Zusatznutzen nicht nachgewiesen ist. Begründet wird die Einschätzung zum einen mit fehlender Umsetzung der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), zum anderen aufgrund der Dauer der kontrollierten Phase der vorgelegten Studie. In Bezug auf die Umsetzung der zVT sollte im Indikationsgebiet HIV/Aids berücksichtigt werden, dass die Entscheidung über die Folgetherapie patientenindividuell erfolgt¹. Es spielen hier die Gründe für den Therapiewechsel eine Rolle, wie z.B. Versagen der Vorbehandlung, Verträglichkeitsprobleme oder auch der Patientenwunsch z.B. wegen veränderter Lebensumstände. Zudem sind die Resistenzlage, bekannte Unverträglichkeiten, Wechselwirkungen, aber auch die noch zur Verfügung stehenden Therapieoptionen, zukünftig notwendig werdende Salvage-Therapien und die bereits genannten Lebensumstände wie Berufstätigkeit zu berücksichtigen. So kann im jeweiligen Fall nicht die theoretisch wirksamste Therapie optimal sein, falls nicht sichergestellt ist, dass der Patient diese auch regelmäßig einnehmen kann. Insofern sollte berücksichtigt werden, dass im Rahmen von Zulassungsstudien in diesem Indikationsbereich auch Kompromisse erforderlich sind, gleiches gilt für die Umsetzung der zVT.	Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte erwachsene Patienten ergab die Evidenzrecherche, dass nach Therapieversagen von einer oder mehreren Vortherapie(en) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes des Therapieversagens eine patientenindividuelle Pharmakotherapie empfohlen wird. Der Wunsch von Patienten nach Wechsel der Pharmakotherapie sollte berücksichtigt werden. Die Nennung einer definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards nach Therapieversagen ist auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vortherapie nicht ableitbar. Damit sind alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen. Der G-BA erachtet die vorgelegten Daten aus den folgenden Gründen nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie GS-US-264-0106 nicht adäquat umgesetzt. Die Patienten in der Kontrollgruppe führten ihre bisherige Therapie, die sie vor Studienbeginn einnahmen, in der Studie fort. Diese Therapie bestand aus einer Kombination aus einem PI/r und zwei NRTI. Dabei bestand für die Patienten keine Möglichkeit zur Anpassung oder eines Wechsels des Therapieregimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase, obwohl die Mehrheit der Patienten vor Studienbeginn einen Therapiewechsel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wünschte. So gaben z. B. von den Patienten im Kontroll-Arm 10,7% aktuelle Nebenwirkungen und 21,4 % Sorge vor Langzeitnebenwirkungen ihrer aktuellen Therapie als Grund zur Studienteilnahme an, im Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil-Arm waren es 8,5 % bzw. 13,9 %. Dies macht deutlich, dass im Rahmen der Studie eine Anpassung bzw. ein Wechsel der antiretroviralen Therapie zumindest hätte angeboten werden müssen, um die zweckmäßige Vergleichstherapie abzubilden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst unter anderem gerade diese Aspekte zur Charakterisierung einer individuellen antiretroviralen Therapie: „(...) unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere (...) aufgrund von Nebenwirkungen“. Die Fortführung der bisherigen antiretroviralen Therapie, bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit einem PI/r ist keine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „individuelle antiretrovirale Therapie“, da in der Studie GS-US-264-0106 der zuvor angegebene Wechselwunsch der Patienten nicht berücksichtigt wurde. In der Studie hätte ggf. vor der Randomisierung unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Voraussetzungen eine Wechseloption bestimmt werden können, die dann, nach Randomisierung, im Kontroll-Arm angewendet werden würde. Je nach individuellem antiretroviralem Anfangsregime wäre auch eine Therapievereinfachung möglich, allerdings nicht zwangsläufig auf ein Ein-Tabletten Regime.
Bezüglich der bemängelten Studiendauer ist anzumerken, dass	Weiterhin ist die in der Studie realisierte Mindeststudiendauer der

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Zulassung der neuen Indikation durch die EMA auf dieser Studie gründet. Da die Patienten vor der Umstellung stabil virologisch supprimiert waren, erscheint die Dauer der randomisierten kontrollierten Phase mit 24 Wochen und anschließender offener Studienphase von weiteren 24 Wochen unter Berücksichtigung der Limitierungen als akzeptabel. Insofern wäre die Studie analog zum Vorgehen der Zulassungsbehörde als derzeit bestverfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung durchaus verwendbar gewesen ² . Wirksamkeitsunterschiede zweier gegen eine HIV-1 Infektion gerichtete Kombinationstherapie konnten in einer multizentrischen Studie bereits nach 24 Wochen nachgewiesen werden ³ .	randomisierten kontrollierten Studienphase von 24 Wochen grundsätzlich als zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens einzustufen, da die HIV Infektion bisher nicht heilbar ist und so eine lebenslange Therapie erfordert. Um Endpunkte in dieser Indikation valide beurteilen zu können, ist ein längerer Studienverlauf erforderlich. Zudem wird in der aktuell gültigen Fassung der Leitlinie ¹⁶ zur Entwicklung von medizinischen Produkten zur Behandlung von HIV-Infektionen der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency EMA) eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen (Studien an antiretroviral vorbehandelten Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. von sogar etwa 2 Jahren (Studien an antiretroviral vorbehandelten Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) gefordert.

¹⁶ European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 20.11.2008

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- 1 EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines Version 7.0, October 2013;
http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf
- 2 FDA 2002, Guidance for Industry - Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements — Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval,
www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070968.pdf
- 3 Eron JJ. et al, Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials, Lancet. 2010 Jan 30;375(9712):396-407. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62041-9. Epub 2010 Jan 12

5.9 Stellungnahme der Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Datum	22.04.2014
Stellungnahme zu	Dossierbewertung A14-03 des IQWiG Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Stellungnahme von	Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Geschäftsstelle: Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik I Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn Für den Vorstand der DAIG: Prof. Dr. med. Georg Behrens, Präsident Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink, Wissenschaftlicher Sekretär

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
12, 3. Abschnitt	Anmerkung: Der G-BA definiert die zweckmäßige Vergleichstherapie laut IQWiG als „Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.“ Laut pU, Dossier Modul 3A, Seite 11, lautet die Definition nach dem Beratungsgespräch mit dem G-BA „Eine individuelle antiretrovirale Therapie. Die jeweiligen Zulassungen der Präparate sind zu beachten.“ Für die Dossierbewertung durch das IQWiG haben diese Unterschiede nicht nur semantischen Charakter, denn die Berücksichtigung des Grundes für einen Wechsel erlangt essentielle Auswirkung auf die Studieninterpretation durch das IQWiG. Als Beobachter des Verfahrens scheint uns die Definition (oder Kommunikation) der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zweckmäßig gelungen. Wie auch immer die vom G-BA vorgeschlagene zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte HIV-Patienten im Wortlaut klingt, sie orientiert sich offenbar am in der klinischen Praxis bewährten Entscheidungsprozess unter Berücksichtigung der viralen sowie der patienten- und medikamentenspezifischen Eigenschaften. Diese Definition hat zur Folge, dass eine nahezu endlose Kombina-	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie GS-US-264-0106 nicht adäquat umgesetzt. Die Patienten in der Kontrollgruppe führten ihre bisherige Therapie, die sie vor Studienbeginn einnahmen, in der Studie fort. Diese Therapie bestand aus einer Kombination aus einem PI/r und zwei NRTI. Dabei bestand für die Patienten keine Möglichkeit zur Anpassung oder eines Wechsels des Therapieregimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase, obwohl die Mehrheit der Patienten vor Studienbeginn einen Therapiewechsel wünschte. So gaben z. B. von den Patienten im Kontroll-Arm 10,7% aktuelle Nebenwirkungen und 21,4 % Sorge vor Langzeitnebenwirkungen ihrer aktuellen Therapie als Grund zur Studienteilnahme an, im Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil-Arm waren es 8,5 % bzw. 13,9 %. Dies macht deutlich, dass im Rahmen der Studie eine Anpassung bzw. ein Wechsel der antiretroviralen Therapie zumindest hätte angeboten werden müssen, um die zweckmäßige Vergleichstherapie abzubilden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst unter anderem gerade diese Aspekte zur Charakterisierung einer 7

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tionsvielfalt von Medikamenten denkbar ist. Wie schon in unserer Stellungnahme zum IQWiG-Bericht 191 Elvitegravir-Fixkombination / Nutzenbewertung gemäß §35 ASGB V bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorbehandelter HIV-Patienten ausgeführt, wäre nach unserer Einschätzung eine weitere Spezifizierung von Kombinationstherapien oder -prinzipien der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vorfeld begrüßenswert gewesen, die ggf. auf eine oder mehrere zweckmäßige Vergleichstherapie(n) abzielte. Die aktuell unterschiedlichen Interpretationen der vom G-BA benannten Definition einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durch IQWiG und pU werden aus den umfangreichen und wohl auch logistisch aufwendigen Stellungnahmen beider Seiten deutlich. Das IQWiG lehnt die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie und die entsprechende Studie GS-US-264-0106 ab. Es kritisiert zwei maßgebliche Mängel im Studiendesign: Erstens wird die Studiendauer bzw. Randomisierungsphase mit 24 Wochen als zu kurz und im Widerspruch mit den Empfehlungen der EMA beanstandet. Zweitens erlaubte das Studiendesign es nicht, den „wechselwilligen“ Patienten, die nicht in den neuen Studienarm (SBR-Arm) randomisiert wurden, eine Wechseloption anzubieten. Das wirft die Frage auf, wie eine Studie konzipiert sein sollte, die den Zusatznutzen adäquat untersuchen könnte und dennoch eine Randomisierung berücksichtigt, denn in der Dossierbewertung wird auf Seite 12, letzter Abschnitt, ausgeführt: „Die Bewertung sollte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis randomisierter kontrollier-	individuellen antiretroviralen Therapie: „(...) unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere (...) aufgrund von Nebenwirkungen“. Die Fortführung der bisherigen antiretroviralen Therapie, bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit einem PI/r ist keine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „individuelle antiretrovirale Therapie“, da in der Studie GS-US-264-0106 der zuvor angegebene Wechselwunsch der Patienten nicht berücksichtigt wurde. In der Studie hätte ggf. vor der Randomisierung unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Voraussetzungen eine Wechseloption bestimmt werden können, die dann, nach Randomisierung, im Kontroll-Arm angewendet werden würde. Je nach individuellem antiretroviralem Anfangsregime wäre auch eine Therapievereinfachung möglich, allerdings nicht zwangsläufig auf ein Ein-Tabletten Regime. Weiterhin ist die in der Studie realisierte Mindeststudiendauer der randomisierten kontrollierten Studienphase von 24 Wochen grundsätzlich als zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens einzustufen, da die HIV Infektion bisher nicht heilbar

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	
	ter Studien (RCTs) erfolgen.“ Diesen Punkt wollen wir weiter unten kommentieren. Studiendauer: Bezüglich der Studiendauer verweist das IQWiG auf die Publikationen der EMA und beruft sich in nachvollziehbarer Weise auf die 2008 verabschiedete und derzeit gültige „Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection“ der EMA. Dort heißt es u.a. für Patienten, die auf ihre aktuelle Therapiekombination ansprechen und die in einer Studie einen Bestandteil ihrer Therapie gegen ein neues Medikament ausgetauscht bekommen sollen: „As all patients will have been on an effective ART regimen prior to baseline, large, longterm studies (usually around 2 years) are needed.“ Die EMA bezeichnet ihre Empfehlungen in den einleitenden Abschnitten jedoch als <i>provisorisch</i> (Seite 11, vorletzter Abschnitt: „In the following, provisional definitions of patient categories are given, with recommendations concerning the design of clinical studies in the respective groups. It is understood that the practical applicability of these definitions and recommendations may be unclear, and that their relevance may change over time, e.g., due to rapid advances in the field.“). Dies erlaubt der EMA denn auch, der Zulassungserweiterung für Ril-	ist und so eine lebenslange Therapie erfordert. Um Endpunkte in dieser Indikation valide beurteilen zu können, ist ein längerer Studienverlauf erforderlich. Zudem wird in der aktuell gültigen Fassung der Leitlinie¹⁷ zur Entwicklung von medizinischen Produkten zur Behandlung von HIV-Infektionen der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency EMA) eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen (Studien an antiretroviral vorbehandelten Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. von sogar etwa 2 Jahren (Studien an antiretroviral vorbehandelten Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) gefordert.

¹⁷ European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 20.11.2008

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pivirin/Emtricitabin/Tenofovir im neuen Anwendungsgebiet trotz der kurzen Studiendauer der Studie GS-US-264-0106 zuzustimmen, da mittlerweile in den Entscheidungsprozessen der EMA die „advances in the field“ erkennbar werden. Mit anderen Worten, das IQWiG interpretiert die Guidelines der EMA weitaus restriktiver als die EMA selbst, die bei wörtlicher Anwendung der Guidelines die Zulassung von Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir für vorbehandelte Patienten aufgrund der Studie GS-US-264-0106 über „nur“ 24 Wochen hätte versagen müssen. Nach unserer Einschätzung hat für die EMA der Aspekt der Studiendauer bei vorbehandelten Patienten erheblich an formeller Bedeutung verloren. Die EMA basiert ihre Entscheidung zur Zulassung sowie die Wortwahl der Indikation von neuen HIV-Medikamenten für vorbehandelte Patienten mittlerweile auf den Daten von therapienaiven HIV-Patienten, wenn bestimmte Kriterien, z.B. mindestens 48 Wochen Studiendauer, erfüllt sind. Dies wurde im Bereich der HIV-Medizin erstmals bei der Zulassung von EVG/COBI/FTC/TDF deutlich. Wie schon in unserer Stellungnahme zum IQWiG-Bericht 191 Elvitegravir-Fixkombination / Nutzenbewertung ausgeführt, stimmen wir prinzipiell der Einschätzung der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zu, dass die Daten aus klinischen Studien mit therapienaiven Patienten in Bezug auf die antivirale Wirksamkeit auf vorbehandelte Patienten übertragen werden können. Dies begründet sich vorwiegend darauf, dass in Hinblick auf die auszuschließenden Resistenzen gegen alle Kompo-	

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nenten der neuen Therapiekombination durch die EMA striktere Vorgaben bezüglich der zu erwartenden Wirksamkeit definiert wurden als in bisherigen Studien zur Folgetherapie nach virologischem Versagen berücksichtigt wurden. Dadurch wird die Bedeutung und Notwendigkeit von „Wechselstudien“ abgeschwächt bzw. umgangen, die in Hinblick auf ihre Qualität, antivirale Wirksamkeit oder ein besseres Nebenwirkungsprofil zu zeigen, erhebliche Defizite aufweisen (2), wie wir bereits ausgeführt haben (Stellungnahme zum IQWiG-Bericht 191 Elvitegravir-Fixkombination). Das konservative Vorgehen der EMA wird im Fall von Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir für vorbehandelte Patienten in besonderer Weise deutlich. Zwar erfolgt die Entscheidung nach Beurteilung von Studien mit vorbehandelten Patienten, der Zulassungstext aber lautet restriktiver („Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 [HIV-1] und einer Viruslast von $\leq 100\ 000$ HIV-1-Ribonukleinsäure[RNA]-Kopien/ml, bei denen HIV-1 <u>keine Mutationen aufweist</u>, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer [NNRTI], Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind“), als die Einschlusskriterien der Patienten in diese Studie (kein virologisches Versagen, bisher keine Einnahme von NNRTI). Dadurch wird auch der etwas Hinweis auf Seite 18, letzter Absatz, der Dossierbewertung nachvollziehbarer, der besagt, „dass ein Teil	

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Patienten in der Studie GS-US-264-0106 außerhalb der Zulassung behandelt wurde, da sie von Resistenz-assoziierten Mutationen gegen NNRTI betroffen waren.“ Nicht die Patienten wurden in der Studie außerhalb der Zulassung behandelt, sondern die Zulassung ergibt sich aus der Studie und beschränkt sich auf die Patienten, bei denen nachweislich keine NNRTI-assoziierten Resistenzmutationen nachweisbar sind. Obwohl in der Studie GS-US-264-0106 Patienten mit aus historischen Bestimmungen bekannten Resistenz-assoziierten Mutationen gegen NNRTI virologisch erfolgreich mit Rilpivirin behandelt wurden, wäre aus unserer Sicht eine Studiendauer von mehr als 24 Wochen erforderlich, um das mögliche Durchbrechen der Virusreplikation gegen eine Therapiekombination mit eingeschränkter Wirksamkeit zu erfassen bzw. belastbare Daten gegen diesen Effekt liefern zu können. Die Studie liefert damit nur verlässliche Daten im Sinne der EMA Interpretation, die sich auf die Patienten ohne Mutationen bezieht. Für die anderen Patienten ist die Wirksamkeit nicht ausreichend gezeigt und die Studie als zweckmäßige Vergleichstherapie eher ungeeignet. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
13, 3. Abschnitt	Anmerkung: Fehlenden Wechseloption für Patienten, die im SBR-Arm verblieben sind. Das IQWiG weist hier berechtigt auf eine stetige Schwachstelle von sog. „Switch-Studien“ hin, ohne jedoch einen konkreten Lösungsvorschlag zu machen. Die fehlende Berücksichtigung eines erstzunehmenden Therapiewechselgrundes von Patienten kann zu erhöhten Abbruchraten im Kontrollarm führen und damit den experimentellen Studienarm übervertailen. Überzeugende Relevanz kann dieser Punkt in diesem Verfahren nur für Patienten mit nicht tolerablen Nebenwirkungen erlangen: 10,7 % der Patienten im SBR-Arm gaben als Wechselwunsch (auch oder ausschließlich) zumindest „aktuelle Nebenwirkungen“ an. Das entspricht 17 von 476 Patienten der Studie. 21,4 % der Patienten im SBR-Arm äußerten Sorge vor Langzeitnebenwirkungen (vielleicht ein erhöhtes kardiales Risiko aufgrund von erhöhten Cholesterinkonzentrationen durch den Proteaseinhibitor). Sie aber erhalten ja spätestens nach sechs Monaten auch die neue Therapie mit Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofovir als Einzeltablette. Dieses Vorgehen im Studiendesign ist also aus klinischer Sicht durchaus nachvollziehbar und ist nicht zuletzt als der Versuch zu verstehen, diese Patienten in der Studie zu „halten“ und einen Vergleichsarm über zumindest 24 Wochen zu etablieren. Der Hauptgrund für einen Wechselwunsch und damit die Teilnahme	In der Studie hätte ggf. vor der Randomisierung unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Voraussetzungen eine Wechseloption bestimmt werden können, die dann, nach Randomisierung, im Kontroll-Arm angewendet werden würde. Je nach individuellem antiretroviralem Anfangsregime wäre auch eine Therapievereinfachung möglich, allerdings nicht zwangsläufig auf ein Ein-Tabletten Regime

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	an der Studie war bei über 85 % der Patienten jedoch der Wunsch, die Therapie (d.h. Tablettenzahl) zu vereinfachen. Hier liegt die Antwort auf die Frage, warum selbst vorbehandelte Patienten, die zur Behandlung ihrer objektivierbaren Nebenwirkungen oder der Furcht vor Nebenwirkungen unter ihrer aktuellen Therapie durchaus individuelle alternative Therapieoptionen außerhalb von Studien haben, an einer Studie wie der GS-US-264-0106 (Start Nov. 2010) teilnehmen. Sie erwarten einen Vorteil, genau wie die Patienten ohne Nebenwirkungen, in diesem Fall die einmal tägliche Einnahme einer Tablette anstelle einer Mehrtabletten-therapie. Ob darin ein Zusatznutzen im Sinne des AMNOG-Verfahrens liegt, ist eine andere Frage. Wenn die Motivation von 85% der Studienteilnehmer ebenfalls berücksichtigt werden muss und eine RCT als Design bevorzugt werden soll, käme z.B. eine Randomisierung der vorbehandelten Patienten in einen Arm Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir als Fixkombination (Eviplera®) und Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir als Fixkombination (Atripla®) in Frage, da nur letztere eine bei Studienplanung zugelassene und nach Therapieleitlinien empfohlene Fixkombination war. Da aber Atripla® gegenüber Eviplera® ein ungünstigeres Nebenwirkungsprofil hat, wie sich aus den Daten der ECHO Studie (3) bereits abzeichnete (Start April 2008), wäre dieses Design den Patienten nur schwer zu vermitteln gewesen bzw. waren die damaligen Daten der ECHO Studie in der Lage, den Sinn einer weiteren Teilnahme an einer Switch-Studie versus Atripla® in	

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Frage zu stellen. Wir möchten hier nochmals auf die Problematik der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinweisen: Das IQWiG moniert die fehlende Berücksichtigung der Patienten mit Nebenwirkungen oder Angst vor Nebenwirkungen im Studiendesign. Es stellt sich umgekehrt die Frage, ob überhaupt die ca. 80% der Patienten, die eine Therapieumstellung lediglich zur Therapievereinfachung durchführen wollten, die Voraussetzungen für die Definition einer zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllen? Denn bei der „individuellen antiretroviralen Therapie in Abhängigkeit der Vor-therapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel“, spielen „insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“ explizit für diesen Teil der Patienten keine Rolle. Vor diesem Hintergrund sind wir der Ansicht, dass das Design von Wechselstudien wie z.B. der GS-US-264-0106 den vom G-BA formulierten Anforderungen an eine zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte HIV-Patienten nicht gerecht wird. Wir sind jedoch auch skeptisch, dass die Bewertung eines Zusatznutzens anhand der o.g. Definitionen einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte HIV-Patienten überhaupt gelingen kann. Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Carr A, Hoy J, Pozniak A. The ethics of switch/simplify in antiretroviral trials: non-inferior or just inferior? PLoS Med. 2012;9(7):e1001240.
2. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection [online]. 20.11.2008 [Zugriff: 21.04.2014]. URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003460.pdf.
3. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. Lancet. July 16 2011;378(9787):238-246.

5.10 Stellungnahme des vfa (Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.)

Datum	22.04.2014
Stellungnahme zu	Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) NAW
Stellungnahme von	vfa – <i>Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.</i> Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios / Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für die Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (Eviplera®) von Gilead Sciences GmbH am 1. April 2014 veröffentlicht. Die Indikationserweiterung umfasst antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) und einer Viruslast von $\leq 100\ 000$ HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen festgesetzt, wobei die jeweilige Zulassung der Präparate zu beachten ist. Der Hersteller reichte in seinem Dossier die multinationale randomisierte, offene Phase III Studie GS-US-264-0106 ein, die zur Zulassungserweiterung von Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir verwendet wurde. Der Vergleich erfolgte nach Umstellung von einem antiretroviralen Therapieregime (bestehend aus 1 Ritonavir-geboosterten Protease-Inhibitor [PI/r] und 2 nukleosidischen Re-	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verse-Transkriptase-Inhibitoren [NRTI]) mit der Fortführung dieser bestehenden Therapie (stay on baseline regimen [SBR]) für 48 Wochen, wobei die randomisierte kontrollierte Phase nach 24 Wochen endete. Das IQWiG monierte primär die fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, indem keine Möglichkeit zur Anpassung oder eines Wechsels des Therapieregimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase gegeben war und somit ein potenzieller Wechselwunsch der Patienten zumindest in der randomisierten kontrollierten Studienphase ignoriert wurde. Es bezieht sich hierbei auf Patientenangaben aus der Studie, wonach Nebenwirkungen bzw. Sorge vor Langzeitnebenwirkungen ihrer Therapie als Teilnahmegrund an der Studie genannt werden. Ferner wurde auch die nicht ausreichende Studiendauer nach Auffassung des IQWiG beanstandet. Die randomisierte kontrollierte erste Phase der Studie GS-US-264-0106 sei angeblich mit einer Dauer von 24 Wochen nicht ausreichend lang, weil eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen (antiretroviral vorbehandelte Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. 2 Jahren (antiretroviral vorbehandelte Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) als notwendig angesehen wird. Weder die angeblich zu kurze Studiendauer, die eigentlich 48 Wochen betrug (24 Wochen randomisierte Phase) noch das Argument der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erscheinen überzeugend. Die Studiendauer wurde von den Zulassungsbehörden bei der Indikationserweiterung so ak-	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zeptiert und kann somit nicht im Nachhinein vom IQWiG gänzlich relativiert werden. Das Studiendesign mit der Fortführung der Intervention im Kontrollarm wiederum, bietet genügend Evidenz an, die nicht einfach aus quasi-formalen Gründen der Operationalisierung unberücksichtigt bleiben sollte.	
Hintergrund Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Ingo Niemetz, Kassel) direkt eingebunden. Bei näherer Betrachtung des wissenschaftlichen Werdegangs und der Veröffentlichungen des vom IQWiG befragten Experten Ingo Niemetz fällt auf, dass dieser – anders als der entsprechende Experte zu den beiden Rilpivirin IQWiG-Berichten Christoph Stephan aus der Infektiologie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt mit seinem sich an nationalen und internationalen Forschungsnetzwerken zur Behandlung der HIV-Infektion beteiligendem Studienzentrum – eindeutig als Mitglied einer Praxisgemeinschaft in einer internistischen bzw. hausärztlichen diabetologischen Schwerpunktpraxis über diabetologische Expertise verfügt (Angaben zu seinem Profil: Herr Dr. med. Ingo Carsten Niemetz ist renommierter und erfahrener Facharzt für Innere Medizin. Er hat sich während seiner klinischen Karriere insbesondere mit der Diabetologie beschäftigt. Als erfahrener Sachkundiger und Gutachter für alle Fragen um Zuckererkrankungen ist er ein zuverlässiger Ansprechpartner und Zweitmeinungsspezialist), seine Expertise zu HIV aus öffentlich zugänglichen Quellen allerdings aus dem Jahre 1992/1993 herrührt und sich auf die Beratungen zu HIV-Tests bezieht (Beratungen	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wegen eines HIV-Antikörper-Tests. Ergebnisse einer Untersuchung in 36 Hausarztpraxen und in einer AIDS-Beratungsstelle). Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der Hersteller dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.	
2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sowie 2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien Das IQWiG führt aus, dass die fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, indem keine Möglichkeit zur Anpassung oder eines Wechsels des Therapieregimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase gegeben war und somit ein potenzieller Wechselwunsch der Patienten zumindest in der randomisierten kontrollierten Studienphase ignoriert wurde zu einer quasi inadäquaten Operationalisierung der zweckmäßigen	Der G-BA erachtet die vorgelegten Daten aus den folgenden Gründen nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der Studie GS-US-264-0106 nicht adäquat umgesetzt. Die Patienten in der Kontrollgruppe führten ihre bisherige Therapie, die sie vor Studienbeginn einnahmen, in der Studie fort. Diese Therapie bestand aus einer Kombination aus einem PIVr und zwei NRTI. Dabei bestand für die Patienten keine Möglichkeit zur Anpassung oder eines Wechsels des Therapieregimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase, obwohl die Mehr-

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie beiträgt und somit kein Zusatznutzen belegt werden kann. Es bezieht sich hierbei auf Patientenangaben aus der Studie, insbesondere des Kontrollarms (stay on baseline regimen – SBR) wonach aktuelle Nebenwirkungen (10,7%) bzw. Sorge vor Langzeitnebenwirkungen ihrer Therapie (21,4%) als Teilnahmegrund an der Studie genannt werden. Es schlussfolgert daraus, dass im Rahmen der Studie eine Anpassung bzw. ein Wechsel der antiretroviralen Therapie zumindest hätte angeboten werden müssen, um die zweckmäßige Vergleichstherapie abzubilden. Der vfa kann sich dieser Auffassung nicht anschließen, da auch mit dem umgesetzten Studiendesign der Zulassungsstudie für die Indikationserweiterung GS-US-264-0106 genügend Evidenz für die Bewertung der Wirkstoffkombination Rilpivirin/ Emtricitabin/Tenofovir generiert werden kann und nicht davon auszugehen ist, dass die Motivation der Patienten, zumindest so wie sie als Grund zur Studienteilnahme festgehalten wird, einen Einfluss auf das Studienergebnis als solches hat. Der individuelle Therapiecharakter für den Kontrollarm wird ja vom IQWiG selber attestiert: <i>„Der pU hat eine individuelle antiretrovirale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt, wobei die jeweilige Zulassung der Präparate zu beachten sei. Der pU berücksichtigt in seiner Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwar die Individualität der Therapie“</i>. Somit wird auch diese Bedingung für die zweckmäßige Vergleichstherapie eingehalten. Die Motivation zur Studienteilnahme wird nach Auffassung des vfa auch befriedigt, da ja bei der patientenindividuellen Information zur Studienbeteiligung durch die Randomisierung offensichtlich für einen Teil der Patienten es genau dazu kommt, nämlich mit	heit der Patienten vor Studienbeginn einen Therapiewechsel wünschte. So gaben z. B. von den Patienten im Kontroll-Arm 10,7% aktuelle Nebenwirkungen und 21,4 % Sorge vor Langzeitnebenwirkungen ihrer aktuellen Therapie als Grund zur Studienteilnahme an, im Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil-Arm waren es 8,5 % bzw. 13,9 %. Dies macht deutlich, dass im Rahmen der Studie eine Anpassung bzw. ein Wechsel der antiretroviralen Therapie zumindest hätte angeboten werden müssen, um die zweckmäßige Vergleichstherapie abzubilden. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst unter anderem gerade diese Aspekte zur Charakterisierung einer 7 individuellen antiretroviralen Therapie: „(...) unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere (...) aufgrund von Nebenwirkungen“. Die Fortführung der bisherigen antiretroviralen Therapie, bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit einem PI/r ist keine adäquate Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „individuelle antiretrovirale Therapie“, da in der Studie GS-US-264-0106 der zuvor angegebene Wechselwunsch der Patienten nicht berücksichtigt wurde. In der Studie hätte ggf. vor der Randomisierung unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Voraussetzungen eine Wechseloption bestimmt werden können, die dann, nach Randomisierung, im Kontroll-Arm angewendet werden würde. Je nach individuellem antiretroviralem Anfangsregime wäre auch eine Thera-

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Wirkstoffkombination Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir von ihrem ursprünglichen antiretroviralen Therapieregime (1 Ritonavir-geboosterter Protease-Inhibitor [PI/r] und 2 nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren [NRTI]) auf ein anderes zu wechseln bzw. es anzupassen. Ein Studiendesign, das die Möglichkeit zur Anpassung oder eines Wechsels des Therapieregimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase im Kontrollarm erlauben würde, wäre für die Zulassungserweiterung kaum sinnvoll und zielführend gewesen und besitzt eher akademisches Interesse, welches weit von dem pragmatischen Vorgehen der Zulassungsbehörden und der Hersteller entfernt liegt und auch nicht zur Ermittlung des potenziellen Zusatznutzens beiträgt. Im Übrigen handelte es sich um eine offene Studie bei der Studie GS-US-264-0106, so dass die Patienten während ihrer Teilnahme in den entsprechenden Studienarmen um das verfolgte Therapieregime wussten und somit auch die Möglichkeit hatten, insofern ihrer Motivation nach ihrem eigenen Empfinden nicht Genüge geleistet wurde, die weitere Teilnahme an der Studie zu verweigern. Ferner wurden die Teilnehmer von den Studienärzten sicherlich intensiv monitoriert, so dass keine Gefahr bestand, im Falle eines Therapieversagens sowohl beim Interventionsarm als auch beim Kontrollarm aufgrund der Studienteilnahme fehl- bzw. unterversorgt zu werden. Darüber hinaus ist es offensichtlich, dass bei sich einstellenden Nebenwirkungen, die einen Therapiewechsel veranlassen würden, auch dieser Therapiewechsel durch die Studienärzte erfolgt wäre. Die Sorge vor Langzeitnebenwirkungen als solche, wie sie sich in den Beschreibungen der Patienten hinsichtlich ihrer Motivation für die Studienteilnahme darstellt, ergibt	pievereinfachung möglich, allerdings nicht zwangsläufig auf ein Ein-Tabletten Regime. Weiterhin ist die in der Studie realisierte Mindeststudiendauer der randomisierten kontrollierten Studienphase von 24 Wochen grundsätzlich als zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens einzustufen, da die HIV Infektion bisher nicht heilbar ist und so eine lebenslange Therapie erfordert. Um Endpunkte in dieser Indikation valide beurteilen zu können, ist ein längerer Studienverlauf erforderlich. Zudem wird in der aktuell gültigen Fassung der Leitlinie² zur Entwicklung von medizinischen Produkten zur Behandlung von HIV-Infektionen der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency EMA) eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen (Studien an antiretroviral vorbehandelten Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. von sogar etwa 2 Jahren (Studien an antiretroviral vorbehandelten Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) gefordert.

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
keine Evidenz für bereits aufgetretene Langzeitnebenwirkungen, sondern vielmehr eine berechnete und nachvollziehbare Haltung in Kenntnis der Möglichkeit solche Nebenwirkungen in Zukunft zu entwickeln. Daraus allerdings fehlgeleitete Rückschlüsse zu ziehen und die Behauptung seitens des IQWiG aufzustellen, „in der Studie GS-US-264-0106 wurde der Wechselwunsch der Patienten in der randomisierten kontrollierten Studienphase jedoch ignoriert“ kann aus Sicht des vfa in keinsten Weise gefolgt werden. Der vfa deutet diese Behauptung eher als einen suggestiven Vorwurf des Institutes an den Hersteller, Patientenwünsche bzw. -interessen bewusst nicht zu folgen, obwohl auch dem IQWiG klar sein müsste, dass diese Studie von entsprechenden Ethikkommissionen ein positives Ethikvotum erhalten hat. Des Weiteren wurde auch die nicht ausreichende Studiendauer nach Auffassung des IQWiG beanstandet. Die randomisierte kontrollierte erste Phase der Studie GS-US-264-0106 sei angeblich mit einer Dauer von 24 Wochen nicht ausreichend lang, weil eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen (antiretroviral vorbehandelte Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) bzw. 2 Jahren (antiretroviral vorbehandelte Patienten, die auf ihre aktuelle Therapie ansprechen) als notwendig angesehen wird. Die angeblich zu kurze Studiendauer, die eigentlich 48 Wochen betrug (24 Wochen randomisierte Phase) erscheint nach Auffassung des vfa kein überzeugendes Argument. Das IQWiG führt aus, dass in der aktuell gültigen Fassung der EMA-Leitlinie zwischen nicht antiretroviral vorbehandelten und antiretroviral vorbe-	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
handelten Patienten unterschieden wird. Dabei wird für die Zulassung eine Mindeststudiendauer von 48 Wochen (Studien an anti-retroviral vorbehandelten Patienten mit mehreren Behandlungsoptionen nach einem Therapieversagen) [...] gefordert. Die Studiendauer wurde von den Zulassungsbehörden bei der Indikationserweiterung so akzeptiert und beträgt auch insgesamt 48 Wochen. Sie kann somit nicht im Nachhinein vom IQWiG gänzlich relativiert werden, auch wenn das IQWiG auf den Charakter einer Entwurfsversion der EMA-Leitlinie hinweist.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdis (nAWG)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Mai 2014
von 13.50 Uhr bis 14.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Frau Dransfeld
Herr Kandlbinder
Herr Nowotsch
Herr Dr. Schuster

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Mahlich
Frau Ranneberg

Angemeldete Teilnehmer der Firma **ViiV Healthcare GmbH:**

Herr Dr. Walli
Frau Thoma

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Schwarz
Herr Fischer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Becker
Frau Dr. Imhoff

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Schmidt
Frau Dr. Heymann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Nouvertné
Frau Dr. Meier

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (dagnä):**

Herr Dr. Christensen

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. (DAIG):**

Herr Prof. Dr. Behrens

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios
Frau Orben

Beginn der Anhörung: 13.50 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur Fortsetzung der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel. Zunächst einmal Entschuldigung für die Verspätung. Wir sind 20 Minuten hinter der Zeit, was nicht an Ihnen lag, sondern an uns; denn wir hatten heute Vormittag schon mehrere Anhörungen, die sich alle ein bisschen länger hingezogen haben, als es ursprünglich geplant war. Wir unternehmen gemeinhin den Versuch, keinem Stellungnehmer das Wort abzuschneiden, sondern die Dinge zu diskutieren.

Wir beschäftigen uns heute auf der Basis einer Dossierbewertung des IQWiG vom 28.03.2014 im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens innerhalb der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit dem Arzneimittel Eviplera®. Die Dossierbewertung des IQWiG besagt, dass auf der Basis des vorliegenden Dossiers ein Zusatznutzen nicht belegt sei, weil zum einen die zweckmäßige Vergleichstherapie des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht umgesetzt sei und zum anderen auch die zugrundeliegende Studiendauer nicht ausreichend sei.

Wir haben eine Reihe von Stellungnahmen zu dieser Dossierbewertung, die im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgelegt worden sind: zum einen von Gilead Sciences GmbH – das ist der pharmazeutische Unternehmer des zu bewertenden Arzneimittels –, von der Deutschen AIDS-Gesellschaft, von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, von Boehringer Ingelheim, von Bristol-Myers Squibb, von Janssen-Cilag, von Viiv Healthcare GmbH, von MSD Sharp & Dohme GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Wir haben heute – ich muss sie der guten Ordnung halber hier auch aufrufen – eine Reihe von Personen, die an der mündlichen Anhörung teilnehmen. Das sind Frau Dransfeld, Herr Kandlbinder, Herr Nowotsch und Herr Dr. Schuster von Gilead, Herr Dr. Mahlich und Frau Ranneberg von Janssen, Herr Dr. Walli und Frau Thoma von Viiv, von AbbVie Deutschland Frau Dr. Schwarz und Herr Fischer, von MSD Frau Dr. Becker und Frau Dr. Imhoff, von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter Herr Dr. Christensen, von Boehringer Frau Schmidt und Frau Dr. Heymann, von Bristol Herr Nouvertné und Frau Dr. Meier, dann Herr Professor Behrens von der Deutschen AIDS-Gesellschaft sowie Herr Dr. Dintsios und Frau Orben vom vfa. – Herzlich willkommen!

Ich weise der guten Ordnung halber darauf hin, dass wir Protokoll führen. Deshalb immer Namen, Institution, Unternehmen etc. pp. nennen. Wir haben es hier im Kern mit der Frage zu tun – das wird auch das Kernproblem sein, das wir in der Anhörung heute diskutieren –, dass der G-BA gefordert hat, dass der Therapiewechsel nach Vorbehandlung bei Resistenzen oder Nebenwirkungen zu erfolgen habe. Die Studie, die so genannte Wechselstudie, umfasst aber, auch nach dem, was das IQWiG festgestellt hat, ca. 80 Prozent Patienten, bei denen es weniger auf Resistenzen oder Nebenwirkungen ankam, sondern die eine „Vereinfachung der Therapie“ gewünscht haben, die also ein One-Pill-Regime haben wollten. Da

stellt sich die Frage, ob eine solche Ein-Pillen-Therapie einen Zusatznutzen im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung und des SGB V darstellt. Das ist die erste Fragestellung, die diskutiert werden muss.

Dann ist die Frage, ob die Studiendauer von 24 Wochen ausreichend ist oder nicht. Die EMA hat ja an einer Stelle ausgeführt: „usually ... 2 years“. Vor diesem Hintergrund sagte das IQWiG: Die Studiendauer von 24 Wochen ist weit entfernt von den 2 Jahren, also zu kurz.

Das nur, ohne irgendetwas vorwegzunehmen. Ich habe damit nur die beiden Punkte genannt, die wir hier vertieft diskutieren sollten und diskutieren müssen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben wollen, aus seiner Sicht zu den Kernpunkten Stellung zu nehmen. Dann können wir in eine muntere Diskussion eintreten. Wer möchte beginnen? – Herr Kandlbinder, bitte schön.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Sehr geehrter Herr Hecken! Meine Damen und Herren! Wir sind froh, dass wir heute wieder einmal über HIV sprechen dürfen. Wir glauben, dass das sehr wichtig ist. Es gibt hier immer noch einen sehr hohen therapeutischen Bedarf. Das liegt daran, dass die HIV-Infektion eine chronische Erkrankung ist, die lebenslang behandelt werden muss und die dem Patienten sehr viel abverlangt, insbesondere eine extrem hohe Therapietreue. Deshalb ist es sehr wichtig, dass wir für Patienten immer wieder neue Therapien erstellen, die besser wirksam und besser verträglich sind. Deshalb sind wir auch froh, dass wir heute wieder über Eviplera® reden dürfen; wir haben nämlich das große Glück, so eine neue Therapie zur Verfügung stellen zu können. Wichtig ist in der HIV-Therapie, dass wir den Patienten lebenslang optimal versorgen können. Genau das ist heute unser Thema hier.

Wir haben Eviplera® erstmals vor mehr als zwei Jahren für nichtvorbehandelte Patienten in den Markt eingeführt. Auf Basis der damals vorgelegten Daten hatte der G-BA einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen erteilt. Beleg heißt an dieser Stelle, dass der Zusatznutzen mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit auch beim Patienten eintritt. Wir haben mittlerweile 4.000 Patienten auf dieser Therapie, und die Erfahrung aus der klinischen Praxis bestätigt die damaligen Daten, die damals festgestellte Verträglichkeit. Das Präparat wird sehr gut von den Patienten angenommen. Seit November ist Eviplera® nun auch für die vorbehandelten Patienten zugelassen und zeichnet sich auch in dieser Population in der klinischen Praxis durch exzellente Verträglichkeit aus.

Heute sind wir hier, weil wir im Hinblick auf die zweckmäßige Vergleichstherapie bei den vorbehandelten Patienten formale Herausforderungen haben. Warum ist das so? Das IQWiG kommt im vorliegenden Fall zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen für Eviplera® für die vorbehandelten Patienten nicht belegt sei. Begründet wird es eben gerade nicht mit dem Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil von Eviplera®, sondern mit der fehlenden Umsetzung der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie in der von uns vorgelegten Zulassungsstudie.

Ich möchte daher an dieser Stelle auf die zweckmäßige Vergleichstherapie der vorbehandelten Patienten eingehen. Auf Basis der vom G-BA erstellten Evidenzanalyse wurde festgestellt, dass die Nennung einer einzigen definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards hier nicht ableitbar ist. Vorbehandelte Patienten lassen sich nicht typisieren. Das heißt, man kann keine Patientencluster finden, die man dann jeweils mit einem bestimmten Therapieregime optimal behandeln könnte. Entsprechend wurde also für diese

vorbehandelten Patienten folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt – ich zitiere– :

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Diese Therapie umfasst also alle möglichen Therapieoptionen, die bei einer Umstellung individualisiert eingesetzt werden oder eingesetzt werden könnten.

Auf den Punkt gebracht kann man sagen, dass eine Studie, die eine solche zVT abbilden würde, zwar theoretisch möglich, aber gleichzeitig sehr problematisch wäre. Denn aus allen theoretisch möglichen Optionen genau die Option für den einen Patienten richtig auszuwählen, macht eine Verblindung und eine Randomisierung praktisch unmöglich und senkt somit logischerweise den Evidenzgrad einer solchen Studie. Wenn wir das tun würden, würden wir letztlich andere formale Kritikpunkte aufmachen, die dann wiederum diskutiert werden müssten.

Insofern stellen sich für uns heute drei wesentliche Fragen, die wir gerne jetzt differenziert darstellen wollen. Die erste ist: Wie ist eine individualisierte Therapie, also diese zweckmäßige Vergleichstherapie, grundsätzlich in einer Studie abbildbar? Zweitens: Wurde dies in der hier vorgelegten Studie für Eviplera® erreicht? Und drittens – das ist dann auch die wichtigste Frage –: Wie kann der Zusatznutzen von Eviplera® in diesem Zusammenhang bewertet werden?

Für nähere Erläuterungen zu diesen Aspekten würde ich jetzt gerne an Frau Dransfeld weitergeben, die uns hier, wie Sie es schon aus früheren Anhörungen kennen, differenziert den Sachverhalt darstellen wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Bitte schön, Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Danke schön. – Ich möchte zunächst mit der Fragestellung der grundsätzlichen Abbildbarkeit der Therapie beginnen. In der von uns vorgelegten Studie 0106 wurden Patienten, die unter einer Dreifachtherapie mit einem Backbone und einem geboosterten Proteasehemmer behandelt waren, entweder auf Eviplera®, also die Prüfmedikation, oder die Fortführung der bestehenden Therapie randomisiert. Das Studiendesign orientiert sich dabei an der primär klinisch relevanten Fragestellung, die man hat, wenn man Patienten aufgrund von Nebenwirkungen beispielsweise umstellt, nämlich: Funktioniert die neue Therapie, auf die ich umstelle, virologisch genauso gut wie die alte, oder geht man mit der neuen Therapie irgendein virologisches Risiko ein? Grundsätzlich ist ein solches Studiendesign im Hinblick auf klinische Studien bei supprimierten Patienten absolut üblich und auch von den Zulassungsbehörden gefordert.

Die vom IQWiG geforderte Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie würde ein Studiendesign erfordern, in dem eine mit was auch immer vorbehandelte Population auf entweder die Prüfmedikation oder auf irgendeine andere frei wählbare, nämlich die individuelle antiretrovirale Therapie umgestellt wird. Das klingt zunächst machbar, wirft in der tatsächlichen Umsetzung jedoch Probleme auf. Wenn eine Therapie aufgrund von Vortherapie, Umstellungsindikation und natürlich zusätzlich zu berücksichtigenden patientenspezifischen Faktoren individualisiert wird, schließt das eine Randomisierung im Grunde aus. Ganz konk-

ret: Wenn ein bestimmter Patient unter Beachtung aller dieser Faktoren beispielsweise auf Eviplera® eingestellt werden müsste, aber in den Arm der Fortführung der bestehenden Therapie randomisiert oder eben in dem Fall in den Vergleichsarm randomisiert wird, dann erhält dieser Patient damit nicht mehr die tatsächlich individualisierte Therapie. Umgekehrt würde auch ein Patient, der auf irgendein Regime x eingestellt werden müsste, aber in den Eviplera®-Arm randomisiert werden würde, nicht mehr wirklich die individualisierte Therapie erhalten. In beiden Fällen ist die Wahrscheinlichkeit gegeben, dass die Behandlung dieses Patienten zu einem schlechteren Ergebnis führen könnte.

Bei einer wirklichen Individualisierung der Therapie müsste eigentlich eine Umstellung auf ein immer komplett frei wählbares individuelles Regime möglich sein. Das wäre zwar bei der Randomisierung in den individualisierten Arm bedingt gegeben, nicht jedoch bei der Randomisierung auf die Prüfmedikation. Jetzt könnte man die Randomisierung außen vor lassen; eine nicht randomisierte, individuell zielgerichtete Zuordnung in einen Studienarm wiederum würde jedoch immer ein Challenging Bias beinhalten. Das heißt, dass sich ganz bestimmte Populationen mit bestimmten Kriterien in einem Arm sammeln würden, was die Vergleichbarkeit der beiden Arme infrage stellen und zu einem bestimmten Verzerrungspotenzial führen würde. Und schließlich wäre die Verblindung einer solchen Studie nicht möglich.

Zusammengefasst lässt sich die individuelle antiretrovirale Therapie also über eine Studie abbilden, in der vorbehandelte Patienten entweder auf die Prüfmedikation oder irgendeine andere frei wählbare Therapie umgestellt werden. Die Evidenz einer solchen Studie wäre durch die fehlende Verblindung, gegebenenfalls fehlende Randomisierung entsprechend limitiert. Das heißt, selbst wenn man die Punkte, die in der Nutzenbewertung kritisiert worden sind, ausräumen würde, würde man andere formal und methodisch kritisierbare Aspekte schaffen. Wissenschaftlich zulassungstechnisch gesehen ist eine solche Studie als wenig relevant einzuschätzen. Dementsprechend bewegt sich die europäische Zulassungsbehörde auch diametral entgegengesetzt.

Solche Studien wie die, die wir hier gerade diskutieren, sind für die europäische Zulassungsbehörde heute überhaupt gar nicht mehr notwendig. Die europäische Zulassungsbehörde lässt antiretrovirale Substanzen mittlerweile auf Basis des Resistenzstatus zu und nicht mehr auf Basis des Behandlungsstatus. Das heißt, die europäische Zulassung für antiretrovirale Substanzen erfolgt immer gleich für alle Patienten. Wir haben das in der jüngsten Vergangenheit bei allen Substanzen, die zugelassen wurden, gesehen, egal ob nichtvorbehandelt oder vorbehandelt, und zwar unabhängig davon, wofür tatsächlich Daten vorliegen. Die EMA tut das auf Basis einer wissenschaftlich absolut gerechtfertigten Übertragung von Daten von einer Population auf die nächste.

Nun ganz kurz zum zweiten Punkt, nämlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der hier vorliegenden Studie. Wir sind sehr wohl der Überzeugung, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie hier adäquat abgebildet wurde. Allerdings – das haben wir im Dossier bereits ausführlich dargelegt – ist die hier vorgelegte Zulassungsstudie sicherlich alles andere als optimal; denn aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials lassen sich die Nebenwirkungen schlichtweg nicht valide beurteilen. Hinzu kommt, wie bereits angesprochen, die kurze Studiendauer. Auch das haben wir im Dossier sehr klar ausgeführt.

Was aus dieser Studie bleibt, ist in jedem Fall die Antwort auf die primäre Fragestellung der Studie, nämlich die gute virologische Wirksamkeit, und zum Zweiten sehr positive Patient-reported Outcomes im Hinblick auf Nebenwirkungen, Befindlichkeit und Therapiezufrieden-

heit. Entsprechend des Evidenzgrades dieser Studie haben wir hier – das tun wir heute noch – einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Mayer, bitte schön.

Herr Dr. Mayer: Ich hätte gleich zum ersten Punkt eine Frage. Sie haben gesagt, eine Umsetzung der zVT wäre nicht möglich gewesen. So wie ich das letztendlich verstanden habe, sind alle Patienten mit Wechselwunsch in die Studie eingeschlossen worden. Warum ist es jetzt nicht möglich, praktisch grundsätzlich zu randomisieren in Patienten, die Eviplera® kriegen, und andere, die eine patientenindividuelle Therapie bekommen? Das heißt Randomisierung auf diese zwei Gruppen, und die Gesamtgruppe der Nicht-Eviplera®-Patienten ist die patientenindividuelle Therapie. Doppelblind geht nicht – haben Sie eh nicht gemacht –, aber randomisiert wäre doch gegangen. Das Einzige, was aus dem Arm der patientenindividuellen Therapie auszuschließen wäre, wäre eben nur Eviplera®; alles andere wäre möglich gewesen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie darauf antworten? – Frau Dransfeld, bitte.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Im Grunde kann ich mich da nur wiederholen. Sie haben einen Patienten, der eine Umstellungsindikation hat, der eine Vorthherapie hat. Wenn Sie für diesen Patienten eine Therapie auswählen, der Patient aber in den anderen Arm randomisiert wird – nehmen wir an, Eviplera® wäre die bestmögliche Therapie gewesen und der Patient wird in den anderen Arm randomisiert, oder irgendeine andere Therapie wäre bestmöglich gewesen und er wird auf Eviplera® randomisiert –, dann haben Sie in dem Moment nicht mehr die tatsächliche individualisierte Therapie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Das verstehe ich immer noch nicht ganz. Wir haben ja grundsätzlich bei jeder Prüfintervention die Prüfmedikation; die wird ja geprüft. Und das ist einfach die beste Therapie; das ist der eine Arm. Aber der andere Arm, wie gesagt, besteht dann aus diesen drei wählbaren patientenindividuellen Therapien. Beide wollen ja wechseln. Dadurch muss ich natürlich in dem Interventionsarm logischerweise nur die Intervention prüfen. Da sehe ich also das Argument, dass die andere Therapien nicht wählen könnten, jetzt nicht gegeben, weil Sie ja die Prüfintervention haben. Für die andere Gruppe ist, wie gesagt, nur Eviplera® nicht wählbar.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Ich glaube, der Knackpunkt liegt wirklich in der individualisierten Therapie, was bedeutet: Das ist die bestmögliche Therapie für den Patienten. Insofern muss diese Therapie unserer Auffassung nach frei wählbar sein für alle. Das ist bei einer Randomisierung nicht mehr gegeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Also, meinen Horizont übersteigt das. Wir wollen ja hier die Wirksamkeit des in Rede stehenden Produktes mit anderen vergleichen. Das setzt für die Bewertungen voraus, dass wir zunächst einmal einen Vergleich anstellen können. Wenn Sie sagen, man muss die bestmögliche Therapieoption wählen, nehmen Sie im Prinzip das Ergebnis einer Nutzenbewertung vorweg und unterstellen: Für eine bestimmte Gruppe von Patienten ist unser Produkt die bestwirksame Therapie; insofern kann sich das in vielen Fällen nicht mehr dem Vergleich mit anderen stellen. – Das würde aber faktisch zu dem Ergeb-

nis führen, dass wir hier zVTs festsetzten, welche auch immer wir wollten, aber dann eben im Hardcore-Fall niemand mehr in den Vergleichsarm reinkäme, weil man sagen würde: Es muss ja immer die bestmögliche Therapie gewählt werden. Aber darauf werden wir sicher noch kommen. – Herr Kaiser, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Die Hypothese der Nutzenbewertung oder das, was man untersuchen möchte, und das, was auch ich ganz im Gegensatz zu Ihnen als primär klinisch relevante Fragestellung bezeichnen würde, ist, ob eine Welt mit diesem neuen Arzneimittel versus eine Welt ohne dieses neue Arzneimittel eigentlich eine Verbesserung darstellt. Das können Sie machen, indem Sie Patienten, bei denen aus welchem Grund auch immer ein Wechselwunsch oder eine Wechselnotwendigkeit besteht, zu einer Intervention neue Welt, also mit dem neuen Arzneimittel, versus alte Welt, in der ich das neue Arzneimittel nicht habe und die anderen Therapieoptionen anwenden kann, zuordnen. Das ist also die primär klinisch relevante Fragestellung. Unabhängig davon, ob die Zulassung das als primär relevant ansieht, aber das ist die primär klinisch relevante Fragestellung.

Das, was Sie da machen können, ist, dass Sie die Zuordnung, was denn eigentlich die individuell optimale Therapie unter Berücksichtigung der alten Welt ist, vor der Randomisierung festlegen. Das ist übrigens auch keine Neuigkeit. Das gibt es sowohl in diesem Therapiegebiet als auch in anderen Therapiegebieten, und auch der G-BA hat zu einer solchen Fragestellung schon Beschlüsse getroffen und Studien akzeptiert, wo das genau so gemacht worden ist: Vor der Randomisierung individuell überlegen, was die beste Therapie unter der aktuellen Situation ist, dann die Randomisierung durchführen und dann vergleichen.

Das Argument, dass Sie da möglicherweise Probleme mit der Verblindung haben, ist richtig, aber nicht mit der Randomisierung. Und die Studie, die Sie durchgeführt haben, ist eine offene Studie. Das Argument, das könne ja nicht verblindet sein, ist also überhaupt kein Argument hier in diesem Zusammenhang.

Deswegen ist es für mich nach wie vor auch mit Ihren Argumenten überhaupt nicht nachvollziehbar, warum Sie in dieser Studie, anstatt die Patienten zwanghaft einfach fortzuführen in der Therapie, obwohl ein Wechselwunsch geäußert wurde, nicht einen Zwischenschritt zwischengeschaltet haben, was andere pharmazeutische Unternehmer in anderen Studien durchaus schon gemacht haben, und gefragt haben: Was ist denn für dich, Patient, die individuell optimale Therapie? Kommst du in die Vergleichsgruppe, wirst du auf diese Therapie umgestellt; kommst du in Interventionsgruppe, wirst du auf die neue Therapie umgestellt. Also im Grunde genommen ein einfaches, logisches Konzept, was woanders schon angewandt wurde, hier aber leider nicht angewandt worden ist.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Ich glaube, da sind wir nicht überein. Wir haben hier tatsächlich einen Konflikt zu dem, was die europäische Zulassungsbehörde verlangt. Da ist die klinisch relevante Fragestellung wirklich die: Gibt es einen virologischen Unterschied zwischen dem neuen Präparat, einer Umstellung oder der Fortführung der bestehenden Therapie? In dem Moment muss der Vergleichsarm einfach die Fortführung der bestehenden Therapie beinhalten und nicht noch einen weiteren Wechsel, weil dann die Vergleichbarkeit dieser primär klinischen Fragestellung nicht mehr gegeben wäre.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser dazu.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht ist das genau die Frage, wie man diese Fragestellung benennt. Das, was Sie erwähnen, ist ja die Frage für die Zulassung. Die Zulassung hat auch in vielen anderen Anwendungsgebieten die Frage nach der Wirksamkeit; da wird eben nicht die Frage gestellt: Ist es besser als die zweckmäßige Vergleichstherapie? Sie haben hier in der Nutzenbewertung aber eine andere Fragestellung. Sie haben hier die Fragestellung: Ist die neue Therapie besser als die zweckmäßige Vergleichstherapie? Deswegen muss ich natürlich jede Studie an dieser Fragestellung messen und nicht daran, ob sie irgendeine andere Fragestellung untersucht.

Fragestellung der Nutzenwertung ist also: Besser als zweckmäßige Vergleichstherapie? Meines Erachtens ist das auch die primär klinisch relevante, denn – überlegen Sie doch einmal – wenn die Patienten mit einem Wechselwunsch zum Arzt oder zur Ärztin kommen, dann wird ja nicht gesagt: Gut, wir können einmal etwas ausprobieren, eigentlich haben wir auch noch andere Therapieoptionen, aber machen wir mal 50:50, werfen wir eine Münze, und dann bekommst du einfach die Therapie weiter, obwohl eigentlich ein Wechsel angesagt wäre. – Das macht doch keinen Sinn, das ist doch nicht klinisch relevant.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Ja, bitte schön, Herr Nowotsch.

Herr Nowotsch (Gilead Sciences): Herr Hecken, wenn Sie erlauben, würde ich gerne noch eine Ergänzung machen zu der Frage, die Herr Mayer eben hatte. Da sind wir von dem Punkt weggegangen, ohne dass er, wie ich glaube, abschließend geklärt war.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Nowotsch (Gilead Sciences): Ich würde es gerne noch einmal ganz einfach formulieren. Ich glaube, der Hintergrund der individualisierten Therapie ist die Prämisse und die Hypothese, dass ein einziges Regime nicht für jeden Patienten das richtige sein kann. Das heißt, auch Eviplera® kann nicht den Anspruch haben, für jeden Patienten die richtige Therapie zu sein. Wenn Sie jetzt von einem Studiensetting ausgehen, wo Sie randomisieren und sozusagen die Patienten nehmen, die nicht Richtung Eviplera® randomisiert werden, ermöglichen Sie individualisierte Therapie – das heißt, ein Zurückgreifen auf eine theoretisch unendliche, in der Praxis sehr breit gefasste Therapieoption – und haben für jeden einzelnen dieser Patienten die individuell bestmögliche Variante ausgewählt. Für den auf Eviplera® aber randomisierten Patienten haben Sie unabhängig davon Eviplera® bestimmt. Das meinte Frau Dransfeld, als sie sagte, daraus kann ein Challenging Bias entstehen.

Sie hat das nicht dargestellt, um zu sagen, dass die Studie, über die wir jetzt hier sprechen, die perfekte Studie ist, sondern um darzustellen, welche Schwierigkeiten formaltechnischer Art man hat, wenn man versucht, sich der optimalen Studiensituation für eine individualisierte Therapie zu nähern. Wenn wir dies versucht hätten, hätten wir also weitere formale Schwierigkeiten entdeckt bzw. verursacht, die dann wahrscheinlich auch hier zu diskutieren gewesen wären. Es wäre also ein schwieriges, problematisches Unterfangen gewesen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Noch einmal kurz zum Challenging Bias. Der ist jetzt natürlich auch in diesem Design genau umgekehrt vorhanden, indem Sie nämlich allen Patienten, die wechseln wollten, ermöglichten, Eviplera® zu kriegen, und damit einen Wechselwunsch befriedigt haben, während der Wechselwunsch aller anderen nicht befriedigt wird.

Herr Nowotsch (Gilead Sciences): Dem stimmen wir zu. Das ist so. Das war nicht vermeidbar. Das haben wir auch in dieser Situation nicht vermieden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: In einer anderen Situation hätten Sie für alle Patienten einen Wechselwunsch erfüllt. Das ist ein ganz wesentlicher Unterschied, und das wäre ein ganz wesentlicher Vorteil gewesen. Sie haben hier gerade der Hälfte der Patienten einen Wechselwunsch erfüllt.

Was mich interessiert, ist: Es ist gerade von Ihnen so pauschal gesagt worden, es gebe andere formale Probleme. Wie gesagt, es gibt Beispiele; es gibt Beispiele in diesem Indikationsgebiet, es gibt Beispiele in anderen Indikationsgebieten, es gibt Beispiele der Beschlussfassung des G-BA. Das ist auch nicht das einzige Therapiegebiet, wo die individuelle Optimierung Bestandteil der Formulierung des G-BA ist. Der G-BA macht sich also auch Gedanken dabei, sonst würde man ja sagen: Der G-BA formuliert oder legt mit dieser Festlegung bereits fest, dass man keine randomisierten Studien einschließt; das würde ja der AM-NutzenV widersprechen. Das macht also keinen Sinn und entspricht auch nicht der bisherigen Beschlussfassung des G-BA. Mich würde interessieren: Was genau meinen Sie denn mit formalen Problemen?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Grundsätzlich eines vorab geschickt: Dass diese Studie für eine Nutzenbewertung nicht optimal ist, bestreiten wir in keinsten Weise, also auf gar keinen Fall.

Zum Studiendesign, zum Thema primär klinisch relevante Fragestellung: Die europäische Leitlinie im Hinblick auf Switch-Studien virologisch supprimierter Patienten empfiehlt genau das, was passiert ist, nämlich Patienten einzuschließen und in den Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie zu setzen. Das ist von der EMA empfohlenes Design.

Noch einmal: Für die Nutzenbewertung ist das sicherlich suboptimal, gar keine Frage.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser noch einmal.

Herr Dr. Kaiser: Noch einmal, weil die Frage, die ich gerade gestellt habe, nicht beantwortet worden ist: Welche formalen Probleme sehen Sie bei der Durchführung einer Studie, wie sie andere durchgeführt haben?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Die Problematik haben wir gerade dargelegt. Die Problematik bei dem Studiendesign, was Sie beschreiben, ist nämlich, tatsächlich Patienten von irgendetwas auf Eviplera® oder irgendetwas anderes umzustellen.

Noch einmal: Wir sind der Überzeugung, dass eine Randomisierung, also eine zielgerichtete Zuordnung bzw. eine randomisierte Zuordnung in irgendeinen Arm, tatsächlich zu einem Bias führen würde. Das sind die formalen Probleme, die wir ansprechen. Die Studie wäre grundsätzlich machbar, die Evidenz wäre aber limitiert.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, noch eine Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht zum Abschluss, weil die Frage nach wie vor nicht beantwortet ist. Sie haben in dieser Studie nichts anderes gemacht. Sie haben Patienten Eviplera® zugeord-

net. Das würden Sie in einer anderen Studie selbstverständlich auch machen, weil Sie in einem Interventionsarm Eviplera® untersuchen müssen. Das ist doch genau die Hypothese, die Sie untersuchen. Ich habe bisher kein einziges Argument gehört, welches Problem – Sie selbst haben ja gesagt, es gäbe da andere formale Probleme – hier größer wäre als bei dem Studiendesign, das Sie haben, jetzt aber verbunden mit der Problematik, dass die Studie, die Sie durchgeführt haben, die Fragestellung nicht beantwortet.

Herr Kandlbinder (Gilead Sciences): Ein Aspekt: Randomisierung bedeutet doch für den behandelnden Arzt, dass er am Ende nicht weiß, in welchen Arm der Patient geht. Das heißt, wenn es ein Patient wäre, der optimal für das Eviplera®-Regime wäre, könnte er nicht ausschließen, dass dieser Patient bei der randomisierten Studie genau auf dieses Regime geht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser noch einmal eine letzte Nachfrage zu diesem Henne-Ei-Prinzip.

Herr Dr. Kaiser: Randomisierung bedeutet nicht, dass der Arzt nicht weiß, was der Patient bekommt – das ist Verblindung –,

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist Verblindung.

Herr Dr. Kaiser: – sondern Randomisierung heißt, dass der Arzt und das gesamte andere Studienpersonal nicht wissen, welche Therapie ausgewählt wird. Wenn die Therapie ausgewählt wurde und die Studie offen ist, dann wissen das selbstverständlich alle. Das ist in Ihrer Studie auch nicht anders; das ist auch eine offene Studie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Behrens, bitte.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Ich möchte, so wie wir in unserer Stellungnahme auch auf den Punkt hingewiesen haben, noch einmal betonen, dass einer der Wechselgründe in diesen Studien, zumindest angegeben von einem Großteil der Patienten, die Therapievereinfachung gewesen ist, also die einmalige tägliche Einnahme bzw. die Simplifizierung in eine Tablette täglich. Wenn man diesen Punkt genauso ernst nimmt bei dem Studiendesign, dann wäre zum damaligen Zeitpunkt nur ein anderer Kontrollarm, zum Beispiel Atripla®, möglich gewesen, von dem zu dem Zeitpunkt auch bestimmte Nachteile bekannt gewesen waren. Das hätte dann diese individualisierte Therapie noch einmal anders definiert und auch eingeschränkt. Es würde aber eben dem Wechselgrund aller Patienten noch einmal entsprechen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das waren diese berühmten 88 Prozent, die wegen der Therapievereinfachung gesagt haben: Wir wollen entsprechend umgestellt werden. – Herr Kaiser, Sie hatten noch eine Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Nur kurz zur Ergänzung: Es ist richtig, dass ein Großteil der Patienten Therapievereinfachung als Grund angegeben hatte, allerdings generell Therapievereinfachung und nicht zwanghaft Vereinfachung auf ein Ein-Tabletten-Regime. Wie vereinfacht man in seinem Regime jetzt sein kann, hängt natürlich davon ab, wie das Ausgangsregime ist. Wenn Sie da also zu mehreren Zeitpunkten mit mehreren Einzeltabletten, insgesamt viele Tabletten, hantieren müssen, können Sie natürlich auch, ohne dass Sie ein Ein-Tabletten-

Regime nehmen, eine Vereinfachung hinbekommen. Das ist also nicht die Voraussetzung dieser Studie gewesen, nur um das klarzustellen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte zu der Fragestellung noch? – Dann würde ich gerne auf die Problematik 24 Wochen vs. 2 Jahre gehen. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Sie haben in Ihren Ausführungen ja viel von chronischer Erkrankung und langer Behandlung gesprochen. Nicht umsonst benötigt man ja auch eine längere Studiendauer. Ich will das gar nicht großartig weiter inhaltlich kommentieren, weil die Sachlage eigentlich klar ist. Ich will nur darauf hinweisen, dass sowohl in Ihren eigenen Dossiers zu diesem Thema als auch in dem konkreten Dossier zum Thema als auch in der Beschlussfassung des G-BA konsistent das als eine Grenze gesehen worden ist. Sie selbst sagen sogar in Ihrem Dossier, dass die Studie zu kurz ist, haben sogar als Einschlusskriterium „48 Wochen“ gewählt, schließen aber dann doch diese Studie ein. Da muss man sich natürlich fragen, warum Sie sie mal einschließen und mal nicht einschließen.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Erst einmal: 24 Wochen, ja, sind in der Tat zu kurz. Wir haben tatsächlich bei der Vorbereitung des Dossiers diskutiert, ob wir bei dem üblichen Einschlusskriterium „48 Wochen“ bleiben, was unsere eigene Zulassungsstudie, die zur Zulassung geführt hat, ausgeschlossen hätte. In dem Moment haben wir eine Ausnahme gemacht und das ganz klar dokumentiert. Wir haben das Einschlusskriterium hinsichtlich der Studiendauer allein deswegen auf 24 Wochen herabgesetzt, um diese Studie einschließen zu können und die Daten berichten zu können. Aber grundsätzlich sind wir uns in der Tat einig, was die Studiendauer angeht.

Herr Dr. Kaiser: Für mich bedeutet das, dass sich die Einschlusskriterien teilweise nicht an der Fragestellung, was sinnvoll ist, orientieren, sondern an dem, was da ist oder nicht da ist. Eigentlich sollte man natürlich das Datenmaterial einschließen, das auch die Fragestellung wirklich beantworten kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wobei ich da, ohne jetzt werten zu wollen, auch auf eine Schizophrenie an anderer Stelle hinweise. Die EMA macht die Guideline und sagt: „2 Jahre“, und spricht dann auf der Basis einer Zulassungsstudie, die 24 Wochen zugrunde legt, die Zulassung aus. Das muss man einfach auch sehen, wenn wir jetzt Generaldiskussionen führen, damit die arme Frau Dransfeld nicht meint, sie müsse jetzt hier etwas vertreten, was völlig jenseits von Gut und Böse ist. Das war das, was mir bei der Vorbereitung aufgefallen ist. Wenn wir auf der einen Seite relativ dick- und fettgedruckt sagen: „Ich brauche 2 Jahre“, und dann so nach dem Motto „24 Wochen reichen schon“ sagen: „Wir gucken mal“, dann muss man auch diese Fragestellung einfach immer ein bisschen mit reflektieren. – Bitte schön, Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Die EMA hat sich da tatsächlich etwas selber überholt, denn die neuen Guidelines, die gerade im Draft befindlich sind, gehen so weit, dass sie die Population supprimierter Patienten als solche überhaupt nicht mehr einzeln betrachten. Das heißt, es sind für derartige Patienten überhaupt gar keine Studien mehr notwendig. Daraus erklärt sich so ein bisschen die Sachlage. Bezugnehmend auf die alten Leitlinien Ja, aber wenn man sich den Draft ansieht, der sich, wie gesagt, jetzt gerade in der Finalisierung befindet, ist das alles konsistent.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Die Schizophrenie erklärt sich dadurch nicht so ganz. Denn die Draft-Guideline ist, was die Population betrifft – das ist völlig richtig –, da durchaus anders; aber die Draft-Guideline bezieht sich ebenfalls auf eine 48-Wochen-Studiendauer. Insofern ist diese Studiendauer-Schizophrenie der EMA durch den Verweis auf die neue Guideline überhaupt nicht aufgelöst. Das muss irgendetwas anderes gewesen sein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Entschuldigung, dass ich da noch einmal nachhake.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie ruhig. Das ist ja eine spannende Frage. Gestern Abend, als ich mich vorbereitet habe, habe ich dagesessen und mich auch gefragt: Wie geht man damit um? Wenn das IQWiG in absolut logischer Konsistenz sagt: „So, da haben wir die 2 Jahre und die 24 Wochen“, aber man zugleich sieht, dass der Seppl, der das eine Ding gemacht hat, auf der anderen Seite zugelassen hat verbunden mit dem Wunsch, möglichst viele Therapieoptionen im Bereich der HIV-Behandlung möglichst schnell in die Fläche zu bringen – das muss man ja sehen –, und die Evidenz so generiert wird, wie man sie braucht, dann stellt man sich schon die Frage, wie man mit so einer Anhörung heute umgeht. Deshalb bin ich an der Diskussion dieses Punktes sehr interessiert.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Okay. – Für die EMA wäre eine derartige Studie wie die, die wir diskutieren, überhaupt gar nicht mehr notwendig. Wir haben es am Beispiel von Stribild® gesehen, das wir vor einigen Monaten hier besprochen haben. Stribild® ist auf Basis von Studien zu nichtvorbehandelten Patienten für die gesamte Population zugelassen worden. Vermutlich hätte die EMA – ich darf so etwas flapsig formulieren – das auch zugelassen für die supprimierten Patienten, also für die vorbehandelten Patienten, wenn man freundlich gefragt hätte. Daraus erklärt sich, glaube ich, die Akzeptanz der 24 Wochen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wobei ich da noch einmal in Erinnerung rufen will, was Herr Kaiser eben gesagt hat. Die EMA untersucht, ob Wirkung da ist, wir hier müssen Zusatznutzen bewerten. Das ist gelegentlich etwas anderes. Wir haben es ja gemeinhin mit diversen Diskussionsbeiträgen zu tun, auch in allgemein öffentlichen Symposien, wo Zulassung und Nutzenbewertung gleichgesetzt werden. Das ist natürlich nicht der Fall. Wir müssen darüber hinaus natürlich fragen: Hat das Therapieregime, das Sie uns jetzt hier zur Prüfung vorlegen, gegenüber einer zVT einen Mehrwert, yes or no? Und – ich hatte es eingangs angerissen –: Ist ein Ein-Tabletten-Regime ein Mehrwert in dem Sinne, wie Sie ihn beschreiben? Therapietreue ist ein ganz wichtiges Ziel – so hatte ich Sie eben verstanden –, und je einfacher es ist, therapietreu zu sein, umso höher wird dann auch die Rate sein. Das ist sicherlich alles hier auch entsprechend vorgetragen worden.

Ich habe jetzt Frau Teupen und dann Herrn Nowotsch.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage nicht zur Studiendauer, sondern noch einmal zu den Endpunkten. Sie hatten ja vorhin gesagt, dass der Nutzen Ihres Wirkstoffs vor allem in der Therapiezufriedenheit liegt. Sie haben das im Dossier auch subsumiert unter Lebensqualität. Vielleicht können Sie das noch einmal erläutern.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist in der Studie anhand von zwei Tools erhoben worden. Das ist zum einen der HIV-Symptom-Index und ein Score bzw. eine Befragung zur Therapiezufriedenheit. Sowohl bei den Symptomen, also bei den Nebenwirkungen, als auch bei der Therapiezufriedenheit schneidet Eviplera® signifikant besser ab als die Vergleichstherapie in der Studie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Frau Teupen? – Ja. Herr Nowotsch, bitte.

Herr Nowotsch (Gilead Sciences): Wir sind uns einig, dass die Aufgabe, die in der Nutzenbewertung liegt, eine andere ist als die, die die EMA hat. Wir haben, glaube ich, gesehen, dass die formalen Herausforderungen existieren. Es ist, glaube ich, wert festzuhalten, dass die EMA eine klare wissenschaftliche Rationale hat, warum sie Daten überträgt. Falls man akzeptiert, dass diese wissenschaftliche Rationale zugrunde liegt, dann haben wir auch die Möglichkeit, auf eine Nutzenfestlegung, die stattgefunden hat, zurückzugreifen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Haben Sie den Vorteil von einer Pille vs. mehrere Pillen aus den Lebensqualitätsfragebögen generiert oder haben Sie direkte Compliance-vergleichende Studien gemacht?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Nein, die gesundheitsbezogene Lebensqualität – das habe ich vielleicht gerade missverstanden – bezieht sich jetzt nicht spezifisch auf eine Tablette oder mehrere Tabletten, sondern das sind tatsächlich allgemeine Fragestellungen grundsätzlich zur Zufriedenheit mit der Therapie; die sind aber nicht spezifisch auf ein Ein-Tabletten-Regime gerichtet.

Frau Dr. Nahnauer: Spezielle Untersuchungen zur besseren Compliance haben Sie also nicht gemacht?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Es ist die Adhärenz erhoben worden – –

Frau Dr. Nahnauer: Oder Adhärenz, das kann ich auch sagen.

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Ja, es ist die Adhärenz erhoben worden; da zeigte sich kein Unterschied.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe noch einmal eine Nachfrage zu dem, Herr Nowotsch, was Sie gerade gesagt haben. Sie sagten: Wenn man eine bestimmte Übertragung – und ich vermute mal, Sie meinen von nichtvorbehandelten auf vorbehandelte Patienten – akzeptieren würde, also das, was die EMA sagt, dann hätte man hier eine Nutzenbewertung. Selbst wenn man das akzeptieren würde, dass sich Ergebnisse zwischen diesen Populationen übertragen lassen, haben Sie einen anderen Bewertungsmaßstab. Sie haben nämlich eine andere Vergleichstherapie.

Haben Sie denn bei nichtvorbehandelten Patienten vergleichende Studien mit einer individuell ausgewählten Therapie, die für den einzelnen Patienten optimal bestimmt worden ist?

Wenn Sie das nicht haben, haben Sie ja gar kein Datenmaterial, um diese Fragestellung gegenüber einer individuell optimierten Therapie zu beantworten. Es geht ja nicht nur um die Population, es geht ja um alles in der Fragestellung.

Herr Nowotsch (Gilead Sciences): Das, was wir darstellen wollen, hängt halt an einer sehr komplexen formaltechnischen Herausforderung. Es ist einfacher, komplizierte Fragen zu stellen als einfache Antworten zu geben. Bei Widersprüchen dieser Art zu einer Lösung zu kommen, die einen Nutzen ableiten lässt, macht es manchmal vielleicht erforderlich, auch das Datenmaterial, das vorliegt, wissenschaftlich plausibel zu bewerten und dann zu einer Entscheidung zu kommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Wir kommen da nicht mehr zusammen. Ich glaube, es führt nicht weiter, darüber noch länger zu diskutieren.

Weitere Fragen? – Weitere Anmerkungen anderer Stellungnehmer? – Wir haben hier eine Reihe von Stellungnehmern, die vielleicht noch etwas beitragen möchten. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich bin zwar kein Stellungnehmer, –

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist mir klar.

Herr Dr. Eyding: – aber bei mir ist noch eine Frage aufgetaucht. Sie sagen, dass eine Verzerrung in der Studie vorliegt wegen der unerwünschten Ereignisse. Es gab ja nun doch 10 Prozent der Patienten, die wegen unerwünschter Ereignisse wechseln wollten. Wie haben Sie die unerwünschten Ereignisse in der Studie erhoben? Haben Sie die unerwünschten Ereignisse von Patienten, die den Wechselwunsch hatten, aber schon unerwünschte Ereignisse auf ihrer Ausgangstherapie hatten, abgezogen, oder haben Sie die erst in der Studie erfasst? Kann es also sein, dass es sozusagen auch einen Bias in die andere Richtung gibt, dass Sie sozusagen auch die unerwünschten Ereignisse der Patienten im SBR-Arm in der Studie erfasst haben, weil Sie schon wussten, dass diese UEs existieren, oder sind die sozusagen als Baseline-Werte in die Auswertung eingegangen?

Frau Dransfeld (Gilead Sciences): Es sind in der Studie nur die neu hinzugekommenen Nebenwirkungen entsprechend erfasst worden. Das heißt, diese Baseline-Werte, wie Sie sie bezeichnet haben, sind da nicht mit eingeflossen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Reicht das? – Danke schön. – Dann noch einmal eine ganz einfache Frage an Herrn Professor Behrens – Sie hatten sich ja eben auch schon einmal geäußert –: Ist es zum jetzigen Zeitpunkt möglich, eine Aussage zu treffen, wie Sie als Praktiker, der in diesem Bereich besondere Erfahrungen, besondere Expertise hat, den Stellenwert dieses Produktes in der künftigen Versorgung sehen, weil wir uns ja hier, sage ich einmal, auf sehr schwankendem Boden bewegen. Das IQWiG sagt: kein Zusatznutzen wegen der eben diskutierten Problematik. Der pU selber sagt: nur Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren. Das ist ja sehr, sehr schwankend. Ich habe eine Zeit meines Lebens bei der Marine verbracht, und da ist das schon ziemlich stürmisch, wenn gesagt wird: Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren. – Deshalb einfach so nach Ihrem Gefühl. Dass Sie jetzt hier nicht sagen können, das wird so und so laufen, evidenzbasiert, ist selbstverständlich; viel-

mehr nur, damit ich vielleicht einmal ein bisschen Gefühl für Ihre Einschätzungen in dem Bereich bekommen kann.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Ich denke, wir haben versucht, in unserer Stellungnahme anzudeuten, dass wir prinzipiell Wechselstudien welchen Designs auch immer für problematisch halten. Eingeschränkt in einer generalisierbaren Auswertung oder Aussage werden Sie immer bestimmte Aussagen machen können und andere schwächen oder andere Fragestellungen ignorieren. Einige Stichwörter haben wir eben schon gehört: „Challenging Bias“, „Was ist eine Simplifizierung?“. Deswegen sind Wechselstudien für den Bereich HIV-Medizin informativ, da sie das Profil eines Medikamentes tatsächlich etwas besser beschreiben, aber nicht umfassend im Hinblick auf einen Zusatznutzen, wie er hier gesucht wird, tatsächlich adressieren können.

Das Gleiche gilt für die Therapiedauer in solchen Studien. Sie haben die Problematik angesprochen, und Sie werden gesehen haben, dass wir selbst als Fachgesellschaft ein wenig mit den Schultern zucken und sagen: Es wäre sinnvoller, dass das länger wäre; die Zulassungsberatungen geben uns aber gar keinen ganz nachvollziehbaren Spielraum dabei. Bei der Therapiedauer können wir als Fachgesellschaft nachvollziehen, dass bei fehlenden Resistenzen von gleicher Wirksamkeit der Medikamente ausgegangen wird.

Im alltäglichen Einsatz sehen wir sowohl bei therapienaiven – das ist ja hier nicht der Punkt –, aber eben auch seit der Zulassung für vorbehandelte Patienten durchaus eine große Akzeptanz und eine positive Zufriedenheit der Patienten, was natürlich jetzt auf geringen Zahlen und nur auf ersten Erfahrungen basiert; aber durchaus in Konsistenz zu den Ergebnissen aus dieser Studie zeigt sich eine gute Verträglichkeit. Für viele Patienten ist diese Therapieoption etwas, um die Tablettenzahl oder die Einnahmehäufigkeit zu reduzieren. Gerade bei den Patienten mit einem geboosterten PI gibt es so gut wie keine Alternative dazu.

Die Zulassungsbeschreibung der EMA ist ja sogar noch etwas restriktiver im Vergleich zu den Patienten, die in dieser Studie untersucht wurden. Es muss nachgewiesen sein, dass keine Resistenzen gegen diese Medikamente oder sogar Medikamentenklassen vorliegen. In diesem Sinne gibt es bisher auch ein sehr gutes therapeutisches Ansprechen, zumindest soweit wir Einblick haben bzw. Rückinformationen aus den behandelnden Praxen und Zentren bekommen, die diese Patienten betreuen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Behrens. – Die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, Herr Dr. Christensen, hatte sich im schriftlichen Stellungnahmeverfahren auch zu dieser Wechselproblematik sehr kritisch geäußert und, wenn ich das richtig gesehen habe, auch tendenziell eher in Richtung IQWiG argumentiert. Habe ich das richtig verinnerlicht, oder sehen Sie auch im Lichte der heutigen Anhörung Punkte, die Sie aus Ihrer Sicht noch einmal adressieren möchten?

Herr Dr. Christensen (dagnä): Im Grunde genommen sind die wesentlichen Punkte schon angesprochen worden. Wir sehen natürlich genauso die Problematik der kurzen Randomisierungsphase.

Letztendlich ist natürlich die Diskussion hier eine sehr formalistische. Darüber hinaus, um noch einmal an Professor Behrens anzuschließen, hört für uns eigentlich die Bewertung eines solchen Medikamentes nicht mit dem Ende einer klinischen Studie auf, sondern wir er-

warten, dass sich eine solche Substanz im weiteren Verlauf auch im Markt bewährt, also tatsächlich am Patienten bewährt. Wir überblicken ja jetzt schon eine längere Zeitspanne bei therapienaiven Patienten und zumindest ungefähr ein halbes Jahr bei Patienten, die die Behandlung gewechselt haben. Ich denke schon, dass das Medikament sich gut bewährt hat und für uns auch eine wesentliche Alternative ist als Kombinationspartner und eben als Single-Tablet-Regime, als komplette Kombination bei vorbehandelten Patienten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ergänzungen. – Weitere Fragen? – Stellungnehmer? – Alle wunschlos glücklich. Nur damit niemand sagen kann, er hätte jetzt hier als weiterer Stellungnehmer, der bislang das Wort noch nicht ergriffen hat, keine Möglichkeit gehabt, das noch einmal vorzutragen. – Ich sehe keine Wortmeldungen mehr.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Gelegenheit zu einem zusammenfassenden Schlusswort, zu einer Bewertung aus seiner Sicht geben, die im Prinzip eine Wiederholung auch der Einleitung sein könnte. – Wer möchte? Wer kann, wer darf oder wer stellt sich der Herausforderung? – Sie müssen nicht. Es würde jetzt nicht als mangelndes Interesse gewertet werden, wenn Sie sagen, der bisherige Verlauf der Anhörung habe aus Ihrer Sicht das bestätigt, was Sie eingangs gesagt haben; das wäre auch schon gut. Wer möchte? – Herr Nowotsch muss, darf. Bitte schön.

Herr Nowotsch (Gilead Sciences): Wir haben überlegt, was jetzt noch ein zusätzlicher Beitrag wäre. Ich glaube, wir haben hier die komplexe Situation umfassend erlebt und sehen, dass es eine Herausforderung ist. Wir sehen aber auch, dass wir eine Basis haben, die eine Beurteilung ermöglicht. Aus unserer Sicht wäre für dieses Verfahren angebracht, dass ein Rückgriff auf die vorliegende Datenbasis und auf Erkenntnisse, die es zu dem Produkt gibt, vorgenommen wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann können wir an der Stelle die mündliche Anhörung schließen.

Ich bedanke mich dafür, dass Sie ein bisschen gewartet haben, bevor es losgegangen ist, und dass Sie uns jetzt hier doch eine knappe Stunde Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das jetzt auszuwerten haben und dann unsere Entscheidung treffen.

Noch einmal Danke. Schönen Heimweg und bis zum nächsten Mal! Wir sehen uns ja öfter.

Schluss der Anhörung: 14.42 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

**Vorgang: 2014-01-01-D-089 Emtricitabin Rilpivirin
Tenofovirdisoproxil**

Stand: Dezember 2013

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Emtricitabin Rilpivirin Tenofoviridisoproxil

zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Proteaseinhibitoren (PI): Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir ("Boosterung"), Saquinavir, Tipranavir - Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI): Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin - Nicht-Nukleosidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NNRTI): Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin - Andere antivirale Mittel: Elvitegravir, Enfuvirtid, Maraviroc, Raltegravir,
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	„nicht angezeigt“
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<u>Erwachsene, nicht vorbehandelte Patienten</u> Beschlüsse gemäß § 35a SGBV zu: Rilpivirin (vom 05.07.2012) Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (vom 05.07.2012) Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir (vom 05.12.2013)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	„nicht angezeigt“

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Emtricitabin Ril- pivirin Tenofovir- disoproxil J05AR08 Eviplera®	Eviplera wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien/ ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase- Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind
Protease-Inhibitoren	
Saquinavir J05AE01 Invirase®	Invirase ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Invirase ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden.
Indinavir J05AE02 Crixivan®	Crixivan ist in Kombination mit antiretroviralen Nukleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsene angezeigt.
Ritonavir J05AE03 Norvir®	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt.
Nelfinavir J05AE04 Viracept®	VIRACEPT ist zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren angezeigt, die mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV-1) infiziert sind. Bei bereits mit Proteaseinhibitoren (PIs) vorbehandelten Patienten soll die Wahl von Nelfinavir basierend auf der Untersuchung individueller viraler Resistenzen und der bisherigen Behandlung erfolgen.
Fosamprenavir J05AE07 Telzir®	Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt. Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Telzir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten.
Atazanavir J05AE08 Reyataz®	REYATAZ Kapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren indiziert. Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren (≥ 4 PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zu Kindern im Alter von 6 bis

	unter 18 Jahren vor. Die Entscheidung für REYATAZ sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren.
Tipranavir J05AE09 Aptivus®	APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist angezeigt zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. APTIVUS sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt. Diese Indikation basiert auf den Ergebnissen zweier Phase-III-Studien bei mehrfach vorbehandelten erwachsenen Patienten (im Mittel mit 12 vorausgegangenen antiretroviralen Wirkstoffen) mit einer Virusresistenz gegen Protease-Hemmer, sowie auf einer Phase-II-Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von APTIVUS bei überwiegend vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren. Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollten sowohl die Vorbehandlung des jeweiligen Patienten als auch die mit den verschiedenen Wirkstoffen assoziierten Mutationsmuster sorgfältig abgewogen werden. Genotypische oder phänotypische Tests (soweit verfügbar) und die Vorbehandlung sollten die Entscheidung für eine Anwendung von APTIVUS leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten
Darunavir J05AE10 Prezista®	PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1). PREZISTA 600mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis verwendet werden: • Zur Therapie der HIV-1-Infektion bei antiretroviral (ART) vorbehandelten Erwachsenen, einschließlich derer, die mehrfach vorbehandelt wurden. • Zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei ART-erfahrenen Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und mindestens 20 kg Körpergewicht. Bei der Entscheidung, die Behandlung mit PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir aufzunehmen, sollten die Behandlungsgeschichte des einzelnen Patienten und die mit den verschiedenen Medikamenten zusammenhängenden Mutationsmuster besonders berücksichtigt werden. Die Anwendung von PREZISTA sollte sich nach genotypischen oder phänotypischen Resistenzbestimmungen (soweit möglich) und der Behandlungsanamnese richten.
Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI)	
Zidovudin J05AF01 Retrovir®	Retrovir zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) infiziert sind. Die Chemoprophylaxe mit Retrovir ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV Infektion bei Neugeborenen.
Didanosin J05AF02 Videx®	VIDEX ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten.
Stavudin J05AF04 Zerit®	Zerit ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-infizierten erwachsenen Patienten und Kindern (über 3 Monate) nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung mit Zerit sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden.
Lamivudin	Epivir ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV)

J05AF05 Epivir®	bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.
Abacavir J05AF06 Ziagen®	Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien mit zweimal täglicher Verabreichung, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie durchgeführt wurden. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Ziagen nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist
Tenofovir disoproxil J05AF07 Viread®	Viread 245 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet. Bei Erwachsenen basiert der Beleg des klinischen Nutzens von Viread zur Behandlung einer HIV-1-Infektion auf Ergebnissen einer Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, einschließlich Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (<10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten <5.000 Kopien/ml). Viread wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen. Viread 245 mg Filmtabletten werden auch zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis <18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Die Entscheidung für Viread zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren.
Emtricitabin J05AF09 Emtriva®	Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber angewendet. Diese Indikation beruht auf Studien an nicht vorbehandelten Patienten und an vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtriva bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapieversagen aufweisen. Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsschema für Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat, müssen die Mutationsmuster der verschiedenen Arzneimittel und vorangegangene Therapien beim einzelnen Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Resistenztest – sofern verfügbar – könnte angebracht sein.
Nicht-Nukleosidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NNRTI)	
Nevirapin J05AG01 Viramune®	Viramune ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert. Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf Viramune in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern. Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Viramune gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren.
Efavirenz J05AG03 Sustiva®	SUSTIVA ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz- Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt. SUSTIVA wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von <50 Zellen/ mm ³ oder nach

		Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PIs wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der SUSTIVA enthaltenden Schemata vor.
Etravirin J05AG04 Intelence®		INTELENCE in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten. Diese Indikation basiert auf den Analysen der 48. Woche von 2 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien bei in hohem Maße vorbehandelten Patienten mit viralen Stämmen, die Resistenz-Mutationen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren sowie gegen Protease-Inhibitoren aufweisen, in denen INTELENCE in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (optimised background regimen/OBR), die Darunavir/Ritonavir einschloss, untersucht wurde.
Rilpivirin J05AG05 Edurant®		Edurant, in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV 1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV 1-RNA-Kopien/ml. Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.
Andere antivirale Mittel		
Enfuvirtid J05AX07 Fuzeon®		Fuzeon ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, die eine Behandlung erhalten haben und ein Therapieversagen gezeigt haben mit Regimen, welche zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen Proteasehemmer, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer und nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer enthielten, oder die eine Unverträglichkeit gegenüber vorangegangenen antiretroviralen Behandlungsregimen haben. Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsregime für Patienten, die gegenüber einem antiretroviralen Regime ein Therapieversagen zeigten, sollen die Behandlungsgeschichte des individuellen Patienten und die Mutationsmuster in Verbindung mit den verschiedenen Arzneimitteln besonders beachtet werden. Sofern verfügbar, können Resistenzuntersuchungen angemessen sein.
Raltegravir J05AX08 Isentress®		ISENTRESS ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen Patienten. Diese Indikation beruht auf Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten aus zwei doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei vorbehandelten Patienten und einer doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie bei bisher unbehandelten Patienten.
Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen		
Lamivudin und Zidovudin J05AR01 Generisch		ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV)
Abacavir und Lamivudin J05AR02 Kivexa®		Kivexa ist eine fixe Kombination aus zwei Nukleosidanaloga (Abacavir und Lamivudin). Kivexa ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Kivexa nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung

	keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist.
Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil J05AR03 Truvada®	Truvada ist eine Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat. Es wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet. Der Beleg des Nutzens der antiretroviralen Kombinationstherapie von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat basiert ausschließlich auf Studien mit nicht vorbehandelten Patienten.
Abacavir und Lamivudin und Zidovudin J05AR04 Trizivir®	Trizivir ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen. Diese fixe Kombination ersetzt die drei Arzneistoffe Abacavir, Lamivudin und Zidovudin, die in gleicher Dosis einzeln angewendet werden. Es wird empfohlen, während der ersten 6 bis 8 Wochen der Behandlung Abacavir, Lamivudin und Zidovudin einzeln anzuwenden. Die Wahl dieser fixen Kombination sollte primär nicht nur auf Überlegungen zur möglichen Adhärenz, sondern hauptsächlich auf Überlegungen zur Wirksamkeit und zum Risiko dieser drei Nukleosidanaloga beruhen. Der Nachweis des Nutzens von Trizivir basiert vor allem auf den Ergebnissen von Studien, die bei antiretroviral nicht vorbehandelten oder mäßig vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, bei denen die Krankheit noch nicht weit fortgeschritten war. Bei Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml) ist die Wahl der Behandlung besonders sorgfältig abzuwägen. Insgesamt könnte die virologische Suppression mit diesem Dreifach-Nukleosid-Regime derjenigen unterlegen sein, die mit anderen Kombinationstherapien erreicht wird. Hier sind insbesondere solche Therapien gemeint, die geboosterte Protease-Inhibitoren oder nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren enthalten. Daher sollte die Anwendung von Trizivir nur in besonderen Fällen in Erwägung gezogen werden (z. B. bei Tuberkulose-Koinfektion). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Trizivir nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701- Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist.
Efavirenz und Emtricitabin und Tenofovir disoproxil J05AR06 Atripla®	Atripla ist eine fixe Dosiskombination aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat. Atripla ist zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) angezeigt, die unter ihrer derzeitigen antiretroviralen Kombinationstherapie seit mehr als drei Monaten virussupprimiert sind mit Plasmakonzentrationen der HIV-1-RNA <50 Kopien/ml. Bei den Patienten darf es unter einer früheren antiretroviralen Therapie nicht zu einem virologischen Versagen gekommen sein. Es muss bekannt sein, dass vor Beginn der initialen antiretroviralen Therapie keine Virusstämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Bestandteile von Atripla führen. Der Beleg des Nutzens von Atripla ist in erster Linie durch 48-Wochen-Daten aus einer klinischen Studie belegt, in der Patienten mit stabiler Virussuppression unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie auf Atripla umgestellt wurden. Zur Anwendung von Atripla bei nicht vorbehandelten und bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor. Es liegen keine Daten zur Kombination von Atripla und anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor.
Cobicistat und Elvitegravir und Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil J05AR09 Stribild®	Stribild wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind
Lopinavir und	Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1)

Ritonavir J05AR10 Kaletra®	infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahre angezeigt. Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Maraviroc J05AX09 Celsentri®	CELSENTRI ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden. Diese Indikation beruht auf den Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten von zwei doppelblinden, plazebokontrollierten Studien bei vorbehandelten Patienten

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nach § 35a SGB V

Vorgang: 2013-B-091 (Rilpivirin, Emtricitabin, Tenofovirdisoproxil)

Auftrag von: Abt. Arzneimittel

bearbeitet von: Fachberatung Medizin

Datum: 23. Oktober 2013

Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zVT:

Indikation für die Recherche für 2013-B-072 Dolutegravir.....	155
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:.....	155
Systematische Recherche:	156
Cochrane Reviews.....	158
Systematische Reviews.....	170
Leitlinien	179
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	200
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:.....	201

Indikation für die Recherche für 2013-B-091 (Rilpivirin, Emtricitabin,Tenofovirdisoproxil)

Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen mit einer Viruslast von ≤ 100.000 Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Anzeichen einer gegenwärtigen oder früheren Resistenz gegenüber der Klasse der NNRTI aufweist

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Systematische Recherche:

Es erfolgte eine der systematischen Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Human Immunodeficiency Virus Type 1“. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.07.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, AdkÄ, NVL, GIN, NGC, WHO, NICE, TRIP Database, DAHTA, NIHR HSC und Fachgesellschaften. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt 644 Treffer, welche anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Die erste Durchsicht ergab 100 eingeschlossene Quellen, die anschließend im Volltext überprüft wurden. Daraus konnten 20 Referenzen in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen:

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ART	Anti-Retroviral Therapy
ATV	Atazanavir
AZT	Azidothymidin (Zidovudin)
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4
d4T	Stavudin
ddI	Didanosin
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
ENF	Enfuvirid
ETV	Etravirin
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
HAART	Highly Active Anti-Retroviral Therapy
IDV	Indinavir
INI	Integrase-Inhibitor
LPV	Lopinavir
MVC	Maraviroc
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVF	Nelfinavir
NVP	Nevirapin
OBT	Optimierte Hintergrundtherapie (Optimized Background Therapy)
PI	Protease-Inhibitor
PI/r	Protease-Inhibitor geboostert mit Ritonavir
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat)
TPV	Tipranavir

Mbuagbaw, 2009 [11] Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals (Review)	Fragestellung To determine which NNRTI, EFV or NVP, is more effective in suppressing viral load when given in combination with two NRTIs as part of initial ART for HIV infection in adults and children. Methodik; Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs <u>Suchzeitraum</u> : 1996-2009 <u>Population</u>: Therapie-naïve Erwachsene und Kinder mit einer HIV Infektion (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten oder zur sexuellen Transmission von HIV) Die geplanten Subgruppenanalysen (Patienten mit Co- Hepatitis B Infektion; Patienten mit Co- Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose) wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt <u>Vergleich</u>: EFV+2 NRTIs vs. NVP+2 NRTIs <u>Endpunkte</u> • <u>Primäre Endpunkte</u>: Anteil (%) der Patienten mit einer nicht feststellbaren Plasma HIV RNA Konzentration(Viruslast) über Zeit (virologischer Erfolg), Mortalität, Klinische Progression zu AIDS, schwere Nebenwirkungen, Therapieabbruchrate • <u>Sekundäre Endpunkte</u>: Veränderung der durchschnittlichen Anzahl an CD4 Zellen (immunologisches Ansprechen); Therapieversagen, Prävention der sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung <u>Eingeschlossene Studien</u>: 7 RCT (n=1688) Ergebnisdarstellung der 7 RCT (n=1688) <u>EFV 600mg vs. NVP 200 mg 2x-täglich (plus NRTI Backbone)</u>: - o <u>Virological success</u> (4 studies) at 48 weeks was comparable in both arms of all (RR= 1.02; 95% CI 0.96 to 1.10, P=0.44). - o <u>Mortality</u> (4 studies): There were no differences between
--	--

	EFV and NVP containing regimens (RR = 0.89; 95% CI 0.50 to 1.57, p= 0.66) - o <u>Resistenzentwicklung</u> (1 Studie): niedrigere Resistenzrate unter einer EFV-basierten Therapie (RR=0.69; 95%KI: 0.48-0.99). →Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des virologischen Erfolgs, des immunologischen Ansprechens, der Mortalität, Progression zu AIDS, Abbruchrate und schweren Nebenwirkungen bei teils moderater Heterogenität. • <u>EFV 600mg vs. NVP 400 mg 1x-täglich:</u> - o Virological success (3 studies): similar in both arms (RR=1.11; 95% CI 0.94 to 1.31, P= 0.27). - o Mortality (3 studies): lower in the EFV arms (RR = 0.41; 95% CI 0.18 to 0.94, p=0.01) - o Discontinuation rate (2 studies): The EFV-containing arm had a higher rate of discontinuation than the NVP-containing arm (RR= 1.48; 95% CI 1.15 to 1.90, p= 0.002). • Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich des virologischen Erfolgs, des immunologischen Ansprechens, Progression zu AIDS und schweren Nebenwirkungen bei teils moderater Heterogenität. <u>Kommentare der Autoren</u> • Große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungsdauer, dem Studiensetting und dem NRTI Backbone (die NRTIs in den Studien waren: AZT, 3TC, d4T, ddI, DDI, ABC) • Ergebnisse dominiert durch die 2NN Studie (60% der randomisierten Patienten)
Spaulding, 2010 [15] Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals (Review)	Fragestellung: To assess the efficacy of d4T compared to AZT in combination with one NRTI and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), two additional NNRTIs, or one NRTI and one protease inhibitor (PI), as part of first-line ART for HIV-infected people in low-resource settings. Methodik; Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs <u>Suchzeitraum:</u> 1995- 2009

	<u>Vergleich:</u> 3er Kombinationstherapie basierend auf entweder einem d4T Regimen oder einem AZT Regimen. Die Kombinations-therapien müssen mind. 2 NRTIs beinhalten (davon eins entweder d4T oder AZT) plus einem dritten NRTI, NNRTI oder PI. <u>Population:</u> Therapie-naive HIV-Patienten (Erwachsene und Kinder), die eine Initialtherapie benötigen (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten) Geplante Subgruppenanalysen (Kinder zwischen 5 und 13 Jahre; Patienten mit Co- Hepatitis B Infektion; Patienten mit Co- Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose) wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt <u>Endpunkte:</u> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität, klinische Progression AIDS, schwere Nebenwirkungen, Virologisches Ansprechen, Adhärenz/Toleranz/Retention • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Immunologisches Ansprechen, Prävention einer sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung Insgesamt eingeschlossene Studien: 9 RCT (n=2.159)
	Ergebnisdarstellung der 9 eingeschlossenen RCT (n=2.159) In den Studien wurden zwei Basis NRTI Backbones identifiziert die verglichen wurden: AZT+3TC vs. d4T+3TC und AZT+3TC vs. d4T+ddl <u>Hauptergebnisse (gepoolt):</u> • nicht stat. signifikanten Ergebnisse zwischen einer d4T basierten bzw. AZT basierten Therapie hinsichtlich der Endpunkte: Mortalität; klinische Progression; schwere Nebenwirkungen; virologisches Ansprechen; Adhärenz/Toleranz/Retention und immunologisches Ansprechen. • Nur eine Studie berichtete Daten zur Resistenzentwicklung (nicht signifikant) • Keine Angaben zu dem Risiko einer sexuellen Transmission von HIV
	<u>Kommentare der Autoren</u> • Hohe Komplexität durch die unterschiedlichen Kombinationen. Die Literatur zeigt jedoch eine einheitliche Richtung (Vergleichbarkeit). • Qualität der Studien als schlecht bzw. schlecht eingestuft

	(GRADE) • Offenes Design in vielen Studien • Viele kleine Studien (nur eine mit >300 Patienten) • Große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit, des Studiensetting und dem NRTI Backbone • Das zweite NRTI in den Studien war entweder 3TC oder ddI • Das dritte AM in den Studien war: IDV,NVP, NFV, RTV, EFV
Spaulding 2009 [16] Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals (Review)	Fragestellung To assess the efficacy, safety, and tolerability of TDF compared to AZT in combination with one NRTI and one NNRTI as part of first-line ART for HIV-infected people in resource-limited settings <u>Methodik:</u> Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs <u>Suchzeitraum:</u> 1995-2009 <u>Vergleich:</u> Vergleich der 3er Kombinationstherapien basierend auf entweder TDF Regimen oder AZT Regimen. Die Kombinationstherapien müssen mind. 2 NRTIs beinhalten (davon eins entweder TDF oder AZT) plus einem dritten NRTI oder NNRTI. <u>Population:</u> Therapie-naïve HIV Patienten (mind. 18 Jahre alt) die eine Initialtherapie benötigen. (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten) Geplante Subgruppenanalysen (Kinder zwischen 5 und 13 Jahre; Patienten mit begleitender Hepatitis B Infektion; Patienten mit begleitender Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose) wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt <u>Endpunkte:</u> • <u>Primäre Endpunkte:</u> Mortalität, klinische Progression AIDS, schwere Nebenwirkungen, Virologisches Ansprechen, Adhärenz/Toleranz/Retention • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Immunologisches Ansprechen, Prävention einer sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung Ergebnisdarstellung der 2 eingeschlossenen RCT (n=586 Patienten) <u>1.) DUFIN Studie:</u> AZT+3TC +NVP vs. TDF+3TC+NVP: kleine französische Studie. Anfänglich war es geplant 250 Patienten einzu-

	schließen, jedoch wurde die Studie nach einer ungeplanten Zwischenanalyse gestoppt (N=71 Patienten). <u>2.) Studie 934: AZT+3TC+EFV vs. TDF+FTC+EFV:</u> Große, multi-zentrische, randomisierte, offene Studie in der EU und USA. Ergebnisse hier für den Zeitraum nach 48 Wochen (Vergleichbarkeit zur DUFIN Studie). <u>Hauptergebnisse (gepoolt):</u> - Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen einer Therapie die TDF bzw. AZT basiert ist hinsichtlich dem virologischen Ansprechen und den schweren Nebenwirkungen. <i>(Hinweis: bei Betrachtung der Studien separat sind die Ergebnisse inkonsistent)</i> - Stat. signifikante Unterschiede hinsichtlich der Adhärenz (TDF: 228/292 (78%) vs. AZT: 197/294 (67%); 1.17, 95% KI: 1.06-1.29) und dem immunologischen Ansprechen (WMD: 32 Zellen/μL, 95%KI: 13.86-50.14) zum Vorteil einer TDF basierten Therapie, bei gleichzeitig höherer Resistenzentwicklung (TDF: 10/36 (27.85%) vs. AZT: 0/35 [0%]; 20.43, 95%KI: 1.24-335.9). <u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u> - Die Ergebnisse zu den Endpunkten: Immunologischen Ansprechen und Resistenzentwicklung basieren nur auf einer kleinen Studie. - Keine Angaben zur Mortalität, der klinischen Progression oder der sexuellen Transmission von HIV - Stat. signifikante Heterogenität hinsichtlich des Endpunktes virologisches Ansprechen ($I^2=84\%$) - Offenes Studiendesign
Shey, 2009 [14] A combination drug of abacavir-lamivudine-zidovudine (Trizivir®) for treating HIV infection and AIDS (Review)	Fragestellung The primary objective of this review was to evaluate the antiviral efficacy of co-formulated zidovudine-lamivudine-abacavir (Trizivir®) for initial treatment of HIV infection. The secondary objectives were to evaluate the safety and tolerability of the triple drug combination. <u>Methodik:</u> Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs mit einer mind. 6 monatigen Nachbeobachtungszeit. <u>Suchzeitraum:</u> 1980 - 2008 <u>Vergleich:</u> 3er Kombinationstherapie mit ABC+3TC+ZDV vs. eine

	Therapie basierend auf PIs oder NNRTIs <u>Population:</u> Therapie-naive HIV Patienten mit einem Alter >13 Jahre (Ø Alter: 34-38 Jahre) <u>Endpunkte:</u> Primärer Endpunkte: Suppression der virologischen Aktivität Sekundäre Endpunkte: CD4+ Zellen, schwere Nebenwirkungen, klinische Fettverteilungsstörung, Gesamtcholesterol, Triglyzerid Werte, Therapie Adhärenz Insgesamt eingeschlossene RCT: 3 (n= 1687) <u>Ergebnisdarstellung (basierend auf 3 Studien)</u> • Eine Studie verglich die 3er Kombinationstherapie ATV + ZDV + 3TC (Trizivir®) mit EFV + 1 oder 2 NRTIs; die zweite Studie verglich die 3er Kombinationstherapie mit Nelfinavir und die dritte Studie verglich die 3er Kombinationstherapie mit ATV + 2NRTIs • Allgemein zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Inzidenz dem virologischen Versagen. • Es bestand eine stat. signifikante Heterogenität zwischen den Ergebnissen der drei Studien ($p=0.009$, $I^2=79\%$), mit einem stat. signifikant erhöhtem virologischen Versagen unter der 3er Kombinationstherapie wenn verglichen wird gegen EFV (N=1147; RR 1.93, 95% KI 1.46 - 2.55) jedoch kein stat. signifikanter Unterschied wenn verglichen wird gegen PIs. • Es wurden keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der CD4+ Zellen, den schweren Nebenwirkungen und hinsichtlich Überempfindlichkeitsreaktionen gefunden. • Nur die Studien mit PIs, berichteten Ergebnisse zu dem Lipidprofil. Dabei zeigte eine Studien, dass nach 96 Wochen der durchschnittliche Anstieg des Gesamtcholesteroles stat. signifikant niedriger im Vergleich zu Nelfinavir, jedoch zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich der Triglyzerid Werte. Die zweite Studie zeigte ein vergleichbares Nüchtern-Lipidprofil zwischen der 3er Kombinationstherapie und ATV nach 48 Wochen. <u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u> • Kumar Studien waren viel kleiner als die Studie von Gulick • Es waren nicht alle Studien verblindet • Teils Heterogenität zwischen den Studien • Die Studie von Kumar vergleicht gegen Nelfinavir, welches heutzutage keine Bestandteil für die Initialtherapie darstellt
--	---

	• Heutzutage werden mit Ritonavir geboosterte PIs empfohlen, in allen Studien wurde jedoch kein Ritonavir gegeben. • Dominierend mehr Männer in den Studien • Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten, da diese nicht eingeschlossen waren.
Humphreys, 2010 [10] Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail firstline antiretroviral therapy	Fragestellung To assess the optimum second-line ART regimen in adolescents and adults living with HIV failing first-line therapy on NNRTI + two-NRTI regimen in low-resource settings. Methodik; Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs <u>Suchzeitraum:</u> 1995- 2009 <u>Population:</u> Erwachsene HIV Patienten mit Versagen der initialen Therapie (in low- and middle income Ländern) <u>Vergleich:</u> _Lamivudin (3TC) (jedes 3- oder 4- Wirkstoff-Secondline-Regime, das Lamivudin und einen Komparator enthält) vs. Kein Lamivudin in der Secondline Therapie <u>Eingeschlossene Studien:</u> 4 • 1 RCT, 1 Non-randomized-study, 2 conference abstracts • Klare Definition von Therapieversagen auf der Basis von klinischen, immunologischen und/oder virologischen <u>Endpunkte</u> Primärer Endpunkt: Mortalität Sekundäre Endpunkte: Severe adverse events, Clinical response to ART, Adherence, tolerance, retention, Virologic response to ART, Immunologic response to ART, Drug Resistance Eingeschlossene Studien: 4 (n= k.A.) <u>Ergebnisdarstellung</u> basierend auf 4 Studien • Very few studies of relevance were identified: One randomised trial of 136 adults suggests no difference in virological outcomes among those maintaining 3TC on second-line regimens with three or four drugs compared to those who do not. Observational study abstracts support this finding (Murphy 2008; Hull 2009). • No direct comparisons of boosted PIs in second-line treatment after first-line failure in an NNRTI-based regimen were

	identified. • In general, observational studies in adults in low-resource settings suggest a promising response to second-line therapies with boosted PIs (Murphy 2008; Pujades-Rodriguez 2008; Hosseinipour 2009). <u>Kommentare der Autoren:</u> Es gibt keine guten Studien, die eine Therapie nach Versagen der Initial- Therapie bewerten und empfehlen können. <u>Kommentare der FBMed:</u> Die Autoren haben sich auf Folgetherapie mit bzw. ohne Lamivudin beschränkt. Die Übertragbarkeit scheint daher stark eingeschränkt.
Cruciani, 2013 [3] Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV	Fragestellung: The aim of this review is to combine randomised, controlled trials to examine whether in patients with undetectable viraemia simplification treatment with ABC-based triple-nucleoside combinations has similar rates of efficacy and tolerability compared with a continued PI regimen or simplification with NNRTIs (efavirenz or nevirapine) containing regimen. Meanwhile, it offers the opportunity to address the risk of cardiovascular disease in ABC-treated patients and comparators. Methodik; Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs <u>Suchzeitraum:</u> bis 2012 (Recherche in 2009, Update in 2012) <u>Population:</u> Chronically HIV-infected adult patients treated with a PI-containing regimen (PI or boosted PI), with undetectable viral load (HIV-1 RNA below the cut-off value as defined in individual studies). Theapie-naïve sowie vorbehandelte Patienten <u>Vergleich:</u> Patients on a PI-containing regimen had three possibilities: 1. Continue the PI regimen or switch to a simplification maintenance regimen, including 2. Switch to a NNRTI (EFV or NVP) containing regimen, or 3. Switch to a triple-NRTI regimen (ABC-AZT-3TC (Trizivir®)) 1 and 2 are controls, 3 is the experimental intervention. If a trial had all three options, we compared the experimental group to each of

	the 2 control groups (1 vs 3, and 2 vs 3); in this case, to avoid double-counts in the experimental group, we split the 'shared' group (3 NRTI) into two groups with smaller sample size, and include two independent comparisons. <u>Endpunkte</u> Primärer Endpunkt: Proportion of patients discontinuing or switching antiretroviral therapy due to virologic failure; Rates of patients with adverse events requiring treatment interruption or switching, or both; Overall rates of treatment interruption or switching, or both; Death (all cause); Occurrence of myocardial infarction and cardiovascular disease; Occurrence of new Sekundäre Endpunkte: Proportion of patients maintaining an undetectable viralload, as defined by the authors (e.g. HIV-RNA <50 or <400 copies/mm³); Change in mean CD4+ cell count (mean relative change (percent) or mean absolute change, compared with baseline, and standard deviation); Occurrence of lipodystrophy; Quality of life indicators, as reported in the studies; Any adverse events. <u>Eingeschlossene Studien</u>: 8 RCT (n=1675)
	Ergebnisdarstellung 8 RCT (n=1675) All the studies included HIV-1 infected patients virologically suppressed after a successful treatment with PI containing ART. Overall failure (8 studies, n=1,606) Triple nucleoside combination (693 participants) was compared to PI continuation (466 participants) or to NNRTI simplification (477 participants). There was some degree of heterogeneity, and a random effect model was applied. Overall, there was <u>no significant difference</u> between the participants on triple nucleoside combination and controls (RR 0.88, 95%CI 0.74 to 1.04), either PI-based (RR 0.80, 95%CI 0.62 to 1.03) or NNRTI based (RR 0.99, 95% CI 0.79 to 1.24). Virologic Failure (8 studies, n=1,587) Triple nucleoside combination (689 participants) was compared to PI continuation (461 participants) or to NNRTI simplification (437 participants). A random effect model was applied ($I^2 = 18\%$). Overall, there was <u>no significant difference</u> between the participants on triple nucleoside combination and controls (RR 1.39, 95% CI 0.95 to 2.02), either PI-based (RR 1.49, 95% CI 0.72 to 3.08) or NNRTI

	based (RR 1.32, 95% CI 0.89 to 1.97), though the test for overall effect (p=0.09) was closed to the level of significance, thus suggesting a weak evidence of higher incidence of virologic failure in the 3NRTI group compared to controls Discontinuation for Adverse Events (8 studies, n=1,597) Triple nucleoside combination (689 participants) was compared to PI continuation (461 participants) or to NNRTI simplification (447 participants). There was substantial heterogeneity (I² =57%), and a random effect model was applied. Overall, although there was <u>no significant difference</u> between the participants on triple nucleoside combination and controls (RR 0.68, 95% CI 0.44 to 1.07), either PI-based (RR 0.77, 95% CI 0.39 to 1.53) or NNRTI based (RR 0.63, 95% CI 0.34 to 1.18), the test for overall effect (p=0.09) was closed to the level of significance, thus suggesting a weak evidence of lower incidence of side effects in the experimental group. Change in lipids and in CD4 cells from baselines were reported in 7 studies, but inconsistency in reporting these data did not allow quantitative analysis. Kommentare der Autoren: • The strategy of switching to triple nucleoside regimens shows weak evidence of lower incidence of side effects and a higher incidence of virologic failure in the 3NRTI group compared to controls. • Simplification with 3NRTI holds the advantages of preserving other classes of antiretroviral drugs, to lower blood lipids, and to be cost effective and simple to administer. Thus, simplification with triple nucleoside regimens AZT + 3TC + ABC should be still considered for individuals who are unable to tolerate or have contraindications to NNRTI or PI based regimens. • Though studies in the current review were conducted between 2001 and 2010, the large majority of patients from studies analysed received old PI regimens (e.g., indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir) not longer recommended by International Guidelines.
Shey, 2013 [13] Co-formulated ab-	Fragestellung: The primary objective of this review was to evaluate the antiviral efficacy of co-formulated zidovudine-lamivudine-abacavir for initial treatment of HIV infection. The secondary objectives were to evalu-

abacavir-lamivudine-zidovudine for initial treatment of HIV infection and AIDS	assess the safety and tolerability of the triple nucleoside combination. Methodik; Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche <u>Suchzeitraum</u>: bis 2011 <u>Population</u>: HIV-infected, antiretroviral-naive patients (> 13 year) <u>Vergleich</u>: Treatment of HIV infection with co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine as initial therapy vs. treatment based on PIs or NNRTIs <u>Endpunkte</u> The primary outcome measure was suppression of viral activity, as defined by the authors. The secondary outcome measures included: CD4 cell count, Severe adverse events, Clinical lipodystrophy manifestations, Total cholesterol, Triglyceride level, Treatment adherence <u>Insgesamt eingeschlossene Studien</u>: 4 (n=2247) Ergebnisdarstellung <u>Virological failure</u> (3 trials, n=1687) There was significant heterogeneity between the included trials. Not significant: Overall, there was no significant difference between the participants on NRTIs and those on either PI-based or NNRTI-based therapy (RR 1.14, 95% CI 0.56 to 2.32) 2 studies (n=540) did not find a significant difference in the incidence of virological failure between participants on NRTIs and those on a PI (i.e. nelfinavir or atazanavir) (RR 0.82, 95% CI 0.50 to 1.36; heterogeneity P= 0.21, I²=35%). 1 Study (n=1147) found that participants on NRTIs had a significantly higher incidence of virological failure than did those on the NNRTI efavirenz (RR 1.93, 95% CI 1.46 to 2.55). <u>Virological suppression</u> (4 studies, n=2247) There was significant heterogeneity between the four studies. Not significant: 3 Studies finding <u>no significant</u> differences between comparison groups and 1 study finding NRTIs to be inferior to efavirenz. We found <u>no significant</u> differences between NRTIs and either PIs or NNRTIs on CD4+ cell counts (3 trials, n=1687: mean difference -
---	---

	0.01, 95% CI -0.11 to 0.09, I²=0%), the incidence of <u>severe adverse events</u> (4 trials; n=2247: RR 1.22, 95% CI 0.78 to 1.92, I²=62%) and <u>hypersensitivity reactions</u> (RR 4.04, 95% CI 0.41 to 40.02, I²=72%). Kommentare der Autoren • 1 large trial found the co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine regimen to be virologically inferior to a regimen containing efavirenz and two or three nucleoside analogues after 32 weeks; • 2 studies found the triple nucleoside fixed-dose combination to be equivalent to nelfinavir- and atazanavir-based regimens in maintaining virological suppression over 96 weeks and 48 weeks, respectively; • 1 Study found viral suppression to be relatively superior in the coformulated abacavir-lamivudine-zidovudine arm compared to the co-formulated lopinavir-ritonavir arm after six months of therapy. • The significant heterogeneity of effects was largely due to differences in the control therapy used in the included trials (i.e. NNRTIs or PIs). • We found that co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine remains a viable option for initiating anti-retroviral therapy, especially in HIV-infected patients with pre-existing hyperlipidaemia and those who do not tolerate ritonavir. • The varied geographical locations of the included trials augment the external validity of our findings. • We are moderately confident in our estimate of the treatment effects of the triple NRTI regimen as initial therapy for HIV infection. In the context of the GRADE approach, such moderate quality of evidence implies that the true effects of the regimen are likely to be close to the estimate of effects found in this review.

Systematische Reviews

• Bierman, 2009 [1] HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review	• Fragestellung • The purpose of this study is to give an overview of all ritonavir-boosted protease inhibitor monotherapy studies published in peer-reviewed medical journals or presented at international HIV conferences in order to assess the efficacy of protease inhibitor monotherapy and to discuss its future role. <u>Methodik</u>: Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche <u>Suchzeitraum</u>: 1982- 2008 <u>Population</u>: therapie-naive und vorbehandelte Patienten <u>Vergleich</u>: Ritonavir geboosterte PI Monotherapie vs. HAART <u>Endpunkte</u>: Therapieversagen, unterdrückte bzw. nicht unterdrückte HIV-RNA (Viruslast) Insgesamt eingeschlossene Studien: 22 (n=k.A.); davon 6 RCT • <u>Ergebnisdarstellung</u> (basierend auf 22 Studien): • Die Studien wurden nach dem Status der HIV-RNA Suppression zu Beginn der Monotherapie kategorisiert. • 395 von 582 (67.9%) Patienten zeigten dabei nicht feststellbare HIV-RNA am Ende der Nachbeobachtungsperiode. • In den 6 identifizierten RCTs (alle mit LPV/r Monotherapie), zeigte sich ein stat. signifikant höheres Risiko hinsichtlich eines Therapieversagens unter der Monotherapie wenn verglichen mit Patienten unter HAART (121/364 (33.2%) vs. 64/280 (22.9%); OR: 1.48; 95% KI: 1.02–2.13, p=0.037). Wenn nur die Studien herangezogen wurden die Patienten einschlossen mit vollständig unterdrückender HAART, war die Differenz nicht mehr stat. signifikant. • <u>Hinweis</u>: LPV/r ist der am meisten untersuchte PI in Monotherapiestudien und der einzige PI bei denen Studien mit kontrolliertem Design vorliegen. • Hinsichtlich Patienten mit erfolgreich erneut unterdrückter HIV-RNA bei (wiederholter) Gabe von NRTIs (non-failures), war das Risiko auf ein Therapieversagen vergleichbar.. • <u>Kommentare der Autoren</u> • Sowohl kontrollierte als auch unkontrollierte Studien (teils retrospektiv)
--	---

	• Sowohl therapie-naive als auch behandelte HIV Patienten (nur ein RCT mit Therapie naiven Patienten; Delfraissy et al.; hier auch Beleg der Unterlegenheit der Monotherapie gegenüber HAART) • Insgesamt wurden nur 6 RCTs identifiziert • In 14 (der 22 eingeschlossenen) Studien wurde die Monotherapie bei Patienten begonnen, die eine komplett unterdrückte HIV-RNA zeigten. Die Patienten waren mit verschiedenen Therapien vorbehandelt. In 8 Studien wurde die Therapie bei Patienten begonnen, die keine unterdrückte HIV-RNA hatten. Davon waren die Patienten in 5 Studien nicht vorbehandelt.
•	
Chowers, 2010 [2] Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: systematic review and meta-analysis	• Fragestellung The objective of this study was to assess the relative efficacy and toxicity of the dual NRTI part of the regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected adults. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials assessing highly active antiretroviral therapy (HAART) for treatment-naïve HIV-infected adults with a 48-week follow-up were done. • Methodik; Systematische Literaturrecherche <u>Suchzeitraum:</u> bis 2009 <u>Population:</u> Therapie-naive HIV Patienten (> 16 Jahre) <u>Vergleich:</u> Trials that compared the combination therapy regimens of three or more drugs in both trial arms, where different double or triple backbone NRTI drugs were compared, using the same PI or NNRTI in both trial arms as the second treatment component, with follow-up data of 48 weeks or longer. <u>Endpunkte:</u> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Patienten mit feststellbarem HIV RNA Level (virologisches Versagen) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progression zu AIDS, Gesamtmortalität nach 48 Wochen und am Ende der follow-up Periode, Anzahl Patienten mit Studienabbruch aufgrund jeder Ursache, Anzahl Patienten mit Studienabbruch aufgrund von Nebenwirkungen Insgesamt eingeschlossene Studien: 22 (n=8184) • <u>Ergebnisdarstellung</u> basierend auf 22 Studien (n=8.184 Patienten): • - o <u>ddl+3TC/FTC vs. ZDV+3TC; d4T+ddl; TDF+3TC; ddl+ABC (ba-</u>

	sierend auf 4 Studien mit N=1.216): - o ddl+3TC/FTC zeigte eine stat. signifikante Überlegenheit im Vergleich zu den anderen Kombinationen hinsichtlich des virologischen Versagens (OR: 0.53; 95%KI: 0.41-0.68). - o Nur zwei Studien berichteten Ergebnisse zu einer Viruslast >400 k/mL; auch hier zeigte sich eine Überlegenheit von ddl+3TC/FTC (OR: 0.54; 95%KI: 0.4-0.73). - o ddl+3TC/FTC wurde besser vertragen, es brachen weniger Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab (OR: 0.53; 95%KI: 0.36-0.76). - o Allgemeine Therapieabbrüche aufgrund jeglicher Ursache war stat. signifikant seltener unter ddl+3TC/FTC im Vergleich zu den anderen Komparatoren (OR: 0.59; 95%KI: 0.45-0.77). o <u>TDF+FTC/3TC vs. ZDV+3TC; d4T+ 3TC; ABC+ 3TC; ddl+3TC; ddl+ ABC (basierend auf 5 Studien mit N=2.803):</u> - o TDF+FTC/3TC war nicht stat. signifikant den anderen Komparatoren überlegen hinsichtlich jedem untersuchten Endpunkt nach 48 Wochen. Es konnte keine Metaanalyse aufgrund der Heterogenität zwischen den Studien durchgeführt werden. - o Zwei Studien folgten die Patienten 144 Wochen und zeigten eine stat. signifikante Überlegenheit von TDF+FTC/3TC hinsichtlich der viralen Suppression <50c/mL (OR: 0.66; 95%KI: 0.58-0.96) und <400c/mL (OR: 0.66; 95%KI: 0.51-0.86) gegenüber den Komparatoren ZDV+3TC und d4T+3TC. - o TDF+FTC/3TC wurde besser vertragen, es traten stat. signifikant weniger (ca. 50%ige Reduktion) Studienabbrüche aufgrund jeglicher Ursache auf (OR: 0.48; 95%KI: 0.32-0.74). o <u>ABC+3TC vs. TDF+FTC; ZDV+3TC; d4T+ 3TC; d4T+ddl (basierend auf 5 Studien mit N=2558):</u> - o Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des virologischen Versagens. - o Es zeigten sich jedoch stat. signifikant mehr AIDS assoziierte Ereignisse unter ABC+3TC (OR: 3.22; 95%KI: 1.24-8.4). - o Unter ABC+3TC traten stat. signifikant weniger Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (=R: 0.6; 95%KI: 0.43-0.86). o <u>ZDV+3TC vs. d4T+ 3TC; d4T+ddl; ddl+3TC; ABC+ 3TC; ZDV+3TC+ ABC; TDF+FTC (basierend auf 15 Studien mit N=4753):</u> - o Ist die am meisten untersuchte Kombination. Trotz der vielen Studien zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied
--	---

	dieser Kombination gegenüber den anderen Komparatoren in allen Endpunkten. - o <u>d4T+3TC vs. ZDV+3TC; d4T+ddl; TDF+3TC; ABC+ 3TC (basierend auf 7 Studien mit N=1.401):</u> - o Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Suppression der Viruslast, bei gleichzeitig stat. signifikant vermehrtem Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen unter Stavudin+3TC (OR: 1.4; 95%KI: 1.01-1.95). - o Es zeigte sich ein stat. signifikant reduzierte Progression zu AIDS unter Stavudin+3TC (OR: 0.52; 95%KI: 0.27-0.97). - o <u>D4T+ddl vs. ZDV+3TC; d4T+3TC;ddl+FTC; ABC+3TC (basierend auf 9 Studien mit N=2.811):</u> - o Es zeigte sich eine stat. signifikante Unterlegenheit der d4T+ddl Kombination hinsichtlich der Studienabbrüchen aufgrund Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit den anderen Komparatoren (OR: 1.83; 95%KI: 1.39-2.41). Es konnte keine Metaanalyse aufgrund der vorliegenden Heterogenität durchgeführt werden. <u>Kommentare der FBMed:</u> - o Keine individuellen Patientendaten - o Klinische Ereignisse waren allgemein selten in den Studien (Power?!) - o Informationen zu Langzeiteffekten (144 Wochen) waren nur eingeschränkt vorhanden (Diskrepanz zwischen den Ergebnissen nach 44 Wochen und nach 144 Wochen)
• Hill & Sawyer, 2009 [9] Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: meta-regression analysis of 12 clinical trials in	• Fragestellung Tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) and abacavir/lamivudine (ABC/3TC) are widely used with ritonavir (RTV)-boosted protease inhibitors (PIs) as first-line highly active antiretroviral therapy (HAART), but there is conflicting evidence on their relative efficacy. The ACTG 5202 and BICOMBO trials suggested higher efficacy for TDF/FTC, whereas the HEAT trial showed no efficacy difference between the nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbones. • Methodik; systematische Literaturrecherche <u>Suchzeitraum:</u> 2000-2008 <u>Vergleich:</u> verschiedene Ritonavir geboosterte PIs bei entweder einer TDF/FTC oder ABC/3TC basierten Kombinationstherapie

5168 patients	<u>Population:</u> Therapie-naive HIV Patienten (Alter: >60 Jahre) <u>Endpunkte:</u> HIV-RNA Response Insgesamt eingeschlossene Studien: 12 (n=5186) • <u>Ergebnisdarstellung</u> basierend auf 12 Studien (n=5186) • Allgemein zeigte sich eine <u>stat. signifikant</u> höhere HIV RNA Suppressionsrate bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von <100.000 k/mL (77.2%) gegenüber >100.000 k/mL (70.9%; p=0.0005). • Es zeigte sich, dass die Ritonavir geboosterten PIs: LPV, ATV und FPV eine <u>stat. signifikant</u> geringere HIV-RNA Response aufwiesen, wenn sie mit ABC/3TC (68.8%) im Vergleich zu TDF/FTC (76.1%; p=0.0015) kombiniert wurden. • Es zeigte sich dabei zudem eine <u>stat. Signifikanz</u> zum Vorteil der Kombination mit TDF/FTC bei Patienten <100.000 k/mL (70.1% vs. 80.6%; p=0.0161) und ein starker Trend bei Patienten >100.000 k/mL (67.5% vs. 71.5%; p=0.0523). <u>Kommentare der FBMed:</u> • Einige NRT/PI Kombinationen wiesen eine kleine Populationsgröße auf • Unterschiede in Ausgangscharakteristika
•	
Talbot, 2008 [17] HIV infection	• Fragestellung What are the effects of preventive interventions? What are the effects of different antiretroviral drug treatment regimens in HIV infection? • Methodik, syst. Literaturrecherche <u>Suchzeitraum</u> bis 2007 <u>Endpunkte:</u> Krankheitsprogressionsmarker; Progression zu AIDS oder Mortalität, Lebensqualität Bewertung der eingeschlossenen Literatur entsprechend der GRADE-Systematik Insgesamt eingeschlossene Studien: k.A. • Ergebnisdarstellung (nur zur antiretroviralen Therapie): • <u>Geboosterte PI 3er Kombinationstherapie:</u> - o Krankheitsprogressionsmarker: ▪ Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert; basierend auf 3 RCTs): Vorteil hinsichtlich der

	Reduktion der Viruslast nach 24-48 Wochen unter der geboosterten 3er Kombinationstherapie (low quality of evidence) ▪ Vgl. gegen NNRTI basierte 3er Kombinationstherapie (basierend auf einem systematischen Review): Vorteil hinsichtlich der virologischen Suppression unter einer Therapie basiert mit EFV oder NVP (low quality of evidence). o Progression zu AIDS oder Mortalität: ▪ Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert): Kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der reduzierten Progression zu einem AIDS assoziiertem Ereignis oder Tod nach 72 Wochen (moderate quality of evidence). Hinweis: Es wurden keine klinisch relevanten Ergebnisse zu der geboosterten PI basierten 3er Kombinationstherapien im Vergleich zu NRTI basierten 3er Kombinationstherapien oder NNRTI 3er Kombinationstherapien gefunden. PI basierte Therapien waren mit einem erhöhten Gesamtcholesterol, Triglyzerid und LDL Werten assoziiert. Manche NRTIs (vor allem d4T) scheinen mit einer Lipodystrophie Entwicklung assoziiert zu sein. <u>NNRTI 3er Kombinationstherapie:</u> o Krankheitsprogressionsmarker: ▪ Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert, basierend auf einem systematischen Review): Eine NNRTI basierte Therapie ist wirksamer hinsichtlich des Erreichens und Beibehaltung einer viralen Suppression nach 6 Monaten (very low quality evidence). ▪ Vgl. gegen geboosterte PI basierte Therapien (basierend auf 3 RTCs): Eine Kombinationstherapie mit EFV oder NVP ist wirksamer hinsichtlich der viralen Suppression (low quality evidence). ▪ Vgl. gegen NRTI Therapien (basierend auf einem RCT, die vorzeitig gestoppt wurde): Eine NNRTI basierte Therapie ist wirksamer hinsichtlich einer Reduktion des virologischen Versagens nach 32 Wochen (low quality evidence). o Progression zu AIDS oder Mortalität: ▪ Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer reduzierten Krankheitsprogression oder Mortalität (moderate quality evidence). o Lebensqualität: ▪ Vgl. gegen Standard 3er Kombinationstherapie (nicht
--	--

	geboostert): Eine NNRTI basierte Therapie ist wirksamer hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität (basierend auf McGill Quality of Life Scores) (low quality evidence). <u>NRTI basierte 3er Kombinationstherapien:</u> - o Krankheitsprogressionsparameter: ▪ Vgl. gegen Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert; basierend auf einem RCT): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer Verbesserung der CD4+ Zellen und der virologischen Suppression nach 48 Wochen (low-quality evidence). ▪ Vgl. gegen NNRTI Therapien (basierend auf einem RCT, die vorzeitig gestoppt wurde): NRTI basierte Therapien sind weniger wirksam hinsichtlich einer Reduktion des virologischen Versagens nach 32 Wochen (low quality evidence). Hinweis: Es wurden keine klinisch relevanten Ergebnisse zu NRTI basierten 3er Kombinationstherapien gegenüber geboosterten PI Therapien gefunden. <u>Standard PI 3er Kombinationstherapie (nicht geboostert):</u> - o Krankheitsprogressionsparameter: ▪ Vgl. gegen geboosterte PI Therapien (basierend auf 3 RCTs): Standard PI 3er Kombinationstherapien sind weniger wirksam hinsichtlich einer Reduktion der Viruslast nach 24-28 Wochen (low quality evidence). ▪ Vgl. gegen NNRTI Therapien (basierend auf einem systematischen Review): Standard PI 3er Kombinationstherapien sind weniger wirksam hinsichtlich der virologischen Suppression (very low quality evidence). ▪ Vgl. gegen NRTI basierte Therapien (basierend auf einem RCT): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer Verbesserung der CD4+ Zellen und der virologischen Suppression nach 48 Wochen (low quality evidence). - o Progression zu AIDS und Mortalität: ▪ Vgl. gegen geboosterte PI Therapien (basierend auf 3 RCTs): Keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich einer reduzierten Progression zu einem AIDS assoziiertem Ereignis oder Mortalität (moderate quality evidence). ▪ Vgl. gegen NNRTI Therapien (basierend auf einem systematischen Review): Keine Unterschiede zwi-
--	--

	schen den Gruppen hinsichtlich einer Reduktion der Mortalität oder Krankheitsprogression (moderate quality evidence). - o Lebensqualität: • Vgl. gegen NNRTI Therapien: Standard PI 3er Kombinations-therapien sind weniger effektiv hinsichtlich einer Verbesserung der Lebensqualität (basierend auf McGill Quality of Life Scores) (low quality evidence). •
•	
Pichenot, 2011 [12] Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials	• Fragestellung A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to assess the overall efficacy of new antiretroviral drugs, as well as the factors associated with increased efficacy. • Methodik; Syst. Literaturrecherche <u>Suchzeitraum:</u> 2003-2010 <u>Population:</u> vorbehandelte Patienten <u>Vergleich:</u> OBT (=optimized background therapy) plus neue antiretrovirale Arzneimittel vs. OBT plus Placebo Neue antiretroviral Arzneimittel: Maraviroc, Vicriviroc (CCR5 Inhibitoren), Enfuvirtid (Fusionsinhibitor), Raltegravir (INI), Etravirin (NNRTI) Tipranavir und Darunavir (PI) <u>Endpunkte</u> sind der virologische und immunologische Erfolg in Woche 48 Insgesamt eingeschlossene Studien: 10 (n=6401) (eine Studien davon war eine unveröffentlichte Studie in Form eines conference abstract) • Ergebnisdarstellung <u>Virologischer Erfolg in Woche 48:</u> (9 Studien) • 41.7% of patients in the treatment groups (range 18–64%) and 23.6% in the placebo groups (range 0–62%) had undetectable HIV RNA. • Patients in the treatment groups were almost three times more likely to have undetectable HIV RNA at W48 than patients on OBT plus placebo (OR 2.97; 95% CI 2.11–4.17). • There was significant heterogeneity among trials (45.0%; $t^2=0.186$; test of heterogeneity, $P=0.001$) with ORs ranging from 1.12 to 22.68. <u>Immunologischer Erfolg in Woche 48 (10 Studien):</u>

	• CD4 count increases in patients in the treatment groups were 9–62 cells/mL larger than in patients in the placebo groups. • There was significant heterogeneity among trials (29.7%; $t^2=0.017$; test of heterogeneity, $P=0.001$). Fazit der Autoren: Our study confirmed the overall immunological and virological efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced patients, compared with placebo. The main predictive factor for efficacy was the number of fully active drugs. Hinweise durch FBMed • Keine Definition der OBT
•	

Leitlinien

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion [4] <i>Siehe auch:</i> AWMF (AWMF-Register-Nr: 055-001): Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion	Leitlinie unter Federführung der Deutschen AIDS-Gesellschaft unter Beteiligung der folgenden Fachgesellschaften: Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAIG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Gesellschaft für Virologie (GfV) und der Deutschen AIDS-Hilfe (DAH) Klassifikation: S2, Stand Februar 2012 (Version 04_2012.2 vom 22.2.2012) Keine Angaben zum Suchzeitraum der Literaturrecherche Bewertung Substanzen/Kombinationen - Einstufung • „Empfohlen“ = Vorrangige/s Medikament/Kombination für die Primärtherapie. Es können Einschränkungen im Detail gemacht werden. • „Alternative“ = Mögliche Verwendung, falls eine der empfohlenen Optionen nicht sinnvoll erscheint oder nicht in Frage kommt. • „Nicht empfohlen“ = vertretbare Alternative in Einzelfällen, die Verwendung soll begründet erfolgen. • „Kontraindiziert“ = Verwendung ist nicht oder allenfalls in sehr sorgfältig begründeten Einzelfällen vertretbar. Therapieziele: Unterdrückung von infektionsbedingten Symptomen; Verminderung der Krankheitsprogression, Rekonstitution der zellulären Immunität; Reduktion der chronischen Immunaktivierung (Entzündungsprozesse). Nicht-Vorbehandelte Patienten <u>Initialtherapie der HIV-Infektion:</u> • Zur Initialtherapie stehen: Nukleosid-/Nukleotidanaloga, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Proteaseinhibitoren und ein Integraseinhibitor zur Verfügung. • Aufgrund prospektiver randomisierter Studien, ihrer vergleichbaren antiviralen Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils <u>sollten Emtricitabin oder Lamivudin Bestandteil jeder Primärkombination sein</u>. Abacavir, Tenofovir und Zidovudin sind in Fixkombinationen mit Lamivudin bzw. Emtricitabin erhältlich. • Nahezu alle PI sind in Kombination mit niedrig dosiertem (1-2 x 100mg/d) Ritonavir (r) stärker wirksam („Ritonavir-Boosting“ „PI/r“) und deshalb <u>nur in dieser Kombination empfohlen</u>. • Kombinationen aus 2 NRTI mit einem NNRTI (<i>Vorteile: sehr gute Wirksam-</i>
--	--

keit, die einfache Applikation und ein niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Komplikationen), einem PI/r (Vorteil: geringere Resistenzentwicklung bei nur wenig geringerer Wirksamkeit) oder Raltegravir (INI) (Raltegravir als erster verfügbarer INI erscheint Efavirenz mindestens gleichwertig, wobei Langzeiterfahrungen über mehr als drei Jahre noch fehlen) haben sich als sehr wirksam, sicher und gut verträglich erwiesen.

- Eine Kombination von drei NRTI ist den anderen Optionen unterlegen.
- Eine Monotherapie mit NRTI oder NNRTI (EII) ist wegen kurzer Wirksamkeit und rascher Resistenzentwicklung kontraindiziert. Gleiches gilt für Zweifach-NRTI-Kombinationen (EII).

Hinweis: Diese Empfehlungen zielen auf die Auswahl der Substanzen für den Therapiebeginn. Im Gegensatz zur Situation in Zulassungsstudien ist im Rahmen der Routinebehandlung zur Sicherung des Behandlungserfolges häufig ein Substanzwechsel notwendig. Dieser zielt auf eine Verbesserung der individuellen Verträglichkeit und die Anpassung der Therapie an die Lebenssituation der Patienten sowie an Medikamenten-Wechselwirkungen oder Begleitrisiken. Als Folge kann sich die Notwendigkeit ergeben, die Therapie mit einer hier nicht vorrangig empfohlenen Kombination fortzuführen. Dieses Vorgehen entspricht dem Stande der Erkenntnis und ist therapeutischer Standard.

1. Nukleosid-/Nukleotidanaloga bzw. Kombinationen

- **(bevorzugte)Empfohlene Kombinationen:** Es werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen. Wo nötig, können Einzelsubstanzen verordnet werden.
 - **Tenofovir/Emtricitabin (TDF/FTC)** (Empfehlungsgrad: AII)
 - **Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC)** (Empfehlungsgrad: AII): Die Einstufung der Kombination ABC/3TC als „empfohlen“ erfolgt unter der Voraussetzung des Einsatzes ausschließlich bei HLA-B5701-negativen Patienten. Eine etwas niedrigere antivirale Wirksamkeit als TDF/FTC muss therapeutisch berücksichtigt werden.
- **Alternative Kombinationen von Nukleosidanaloga:**
 - **Tenofovir/Lamivudin, TDF/3TC (Empfehlungsgrad: AII):** Tenofovir kann bei Emtricitabin-Intoleranz auch mit Lamivudin kombiniert werden. Dabei kann von sehr guter Wirksamkeit und Verträglichkeit ausgegangen werden. Es existiert keine Fixkombination. Die Kombination wird ebenfalls empfohlen.
 - **Zidovudin/Lamivudin: ZDV/3TC (Empfehlungsgrad: AI):** Nur als Alternative anzusehen.
 - **Didanosin/Lamivudin bzw. Emtricitabin (Empfehlungsgrad: CII):** Diese Kombinationen kommen in Einzelfällen für die Erstlinientherapie als wirksame, relativ gut verträgliche und einfach einzunehmende Alternative in Betracht.
 - **Stavudin/Lamivudin bzw. Emtricitabin (CII):** Kombinationen mit Stavudin werden **nicht empfohlen** und sollten nur in begründeten Einzelfällen angewendet werden.

	• Zidovudin/Lamivudin + Abacavir oder Tenofovir(CII): Der Einsatz eines Regimes aus drei Nukleosidanaloga wird nicht empfohlen und ist nur in begründeten Einzelfällen vertretbar. • Zidovudin + Abacavir + Tenofovir + Lamivudin oder Emtricitabin Diese Vierfachkombination von Nukleosidanaloga ist wirksam, jedoch TDF/FTC + Efavirenz bzw. Atazanavir/r in einer prospektiven Studie unterlegen. Sie wird daher nicht empfohlen, ist aber in begründeten Einzelfällen vertretbar. • Ungünstige und zu vermeidende Kombinationen von NRTI • Lamivudin + Emtricitabin (Empfehlungsgrad: EIII) • Zidovudin + Stavudin (Empfehlungsgrad: EII) • Didanosin + Stavudin (Empfehlungsgrad: EII) • Tenofovir + Didanosin (Empfehlungsgrad: DII) • Tenofovir + Abacavir (Empfehlungsgrad: DIII) 2. <u>Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI):</u> • Empfohlene Therapien: • Efavirenz (EFV; Empfehlungsgrad: AII): Efavirenz wird in Kombination mit TDF/FTC empfohlen (Kein Einsatz bei Schwangerschaft und bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch) • Nevirapin (NVP; Empfehlungsgrad: AII): Nevirapin wird in Kombination mit 2 NRTI mit den obengenannten Einschränkungen ebenfalls empfohlen (Einsatz mit Vorsicht bei bestehender Lebererkrankung, Männern mit mehr als 400 CD4+ T-Zellen/µl bzw. bei Frauen mit mehr als 250 CD4+ T-Zellen/µl.) • Rilpivirin: (RPV; Empfehlungsgrad: AII): Rilpivirin ist EFV in den ECHO- und THRIVE-Studien nicht unterlegen. Einer besseren Verträglichkeit steht eine höhere virologische Versagerrate als unter EFV gegenüber. Es traten mehr Resistenzen und Kreuzresistenzen gegenüber NNRTI und nRTI auf als unter EFV. RPV wird bei Pat. mit <100.000 Kopien/mL empfohlen. Bei >100.000 Kopien/mL wird es nicht empfohlen und ist in Europa nicht dafür zugelassen. 3. <u>Proteaseinhibitoren (PI)</u> • <u>Empfohlene PI:</u> • Atazanavir/r: AZV/r (Empfehlungsgrad: AII) • Darunavir/r: DRV/r (Empfehlungsgrad: AII) • Lopinavir/r : LPV/r (Empfehlungsgrad: AII): <i>Hinweis: Lopinavir ist der derzeit am besten untersuchte PI. Vor allem wegen der Langzeiterfahrungen wird LPV/r empfohlen (Einschränkungen: gastrointestinale (Übelkeit, Diarrhoe, Flatulenz) und metabolische (Anstieg der Serumlipide) NW; Erhöhung des kardiovaskulären Risikos.)</i> • Fosamprenavir/r : FPV/r (Empfehlungsgrad: AII) • <u>Alternative PI:</u> • Saquinavir/r: SQV/r (Empfehlungsgrad: BII)
--	---

- **Nicht empfohlene PI:**
 - **Indinavir/r:** IDV, IDV/r (Empfehlungsgrad: CII)
 - **Nelfinavir** (Empfehlungsgrad: DII)
 - **Ritonavir in therapeutischer Dosierung** (Empfehlungsgrad: DII)
 - **Saquinavir ohne Ritonavir-Boosterung** (Empfehlungsgrad: EII)
 - **Tipranavir/r** (Empfehlungsgrad EII, spezielle Indikation)

Hinweis: Die Monotherapie mit einem geboosterten Proteaseinhibitor zeigt eine geringere Wirksamkeit insbesondere bei unvorbehandelten Patienten und wird daher nicht empfohlen, kann aber als Strategie im Rahmen einer Erhaltungstherapie mit der Option einer Reintensivierung mit zwei Nukleosidanaloga in Einzelfällen vertretbar sein (CII).

4. Integrase-Inhibitoren: Raltegravir (INI)

- **Raltegravir, RGV** (Empfehlungsgrad: BII): Empfohlen

5. CCR5-Inhibitoren: Maraviroc (DII)

- **Maraviroc (MVC)** (Empfehlungsgrad: CII): Nicht empfohlen

6. Alternative Kombinationen

- **Zidovudin/Lamivudin/Abacavir** (Empfehlungsgrad: CII): Nicht empfohlen

Tabelle: Bevorzugte Therapien

Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2
Nukleosid-/Nukleotidkombinationen Empfohlen - Tenofovir/Emtricitabin - Abacavir /Lamivudin Alternative -Tenofovir/ Lamivudin	+	1. NNRTI Empfohlen - Efavirenz - Nevirapin - Rilpivirin 2. PI Empfohlen - Atazanavir/r All - Darunavir/r All - Lopinavir/r All - Fosamprenavir/r All Alternative - Saquinavir/r BII 3. INI Empfohlen - Raltegravir All

Zu den aufgrund von ungünstigen Interaktionen zu vermeidenden Kombinationen zählen:

- NRTIs + PIs: TDF mit ungeboostertem ATV
- NNRTIs + PIs: EFV/NVP mit ungeboostertem ATV; EFV/NVP + LPV/r; ETR + TPV/r
- Doppel PI: TPV+PI (FPV, LPV, SQV, ATV); LPV/r+FPV; ODV+ATV; DRV/r+SQV 1000 mg BID; DRV+LPV/r

Vorbehandelte Patienten

Therapieerfolg: Absinken der Virämie < 50 Kopien/ml (nach 3 bis 4 Monaten, bei hoher anfänglicher Virämie bis zu 6 Monate)

Änderungen der Therapie können notwendig werden durch

- Versagen
- Nebenwirkungen
- Adhärenzprobleme
- Eingetretene oder geplante Schwangerschaft
- Begleittherapien
- potentielle Interaktionen
- Häufige Gründe für die Umstellung einer effektiven ART sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen, potentielle Medikamenteninteraktionen und der Wunsch des Patienten nach einer Therapievereinfachung

Therapiewechsel bei virologischem, immunologischem oder klinischem Therapieversagen:

Ziel: Viruslast dauerhaft unter 50 Kopien/mL senken.

- Bei Adhärenzproblemen, nach denen regelmäßig gefragt werden sollte, kann eine Vereinfachung der Therapie erwogen werden oder die Umstellung auf einen PI/r sinnvoll sein, um dem Risiko der Resistenzentwicklung durch mangelnde Adhärenz bei NNRTI vorzubeugen.
- ➔ Ein Alternativregime bei Therapieversagen sollte mindestens zwei neue, in der **Resistenztestung** als aktiv beurteilte Substanzen enthalten, bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war.
- ➔ Die Auswahl sollte sich nach einer möglichst aktuellen Resistenztestung richten, wobei vorangegangene Resistenztestungen und ART-Regime mitberücksichtigt werden sollten.
- ➔ Entscheidungen über Zweit- und spätere Kombinationstherapien erfordern Spezialkenntnisse und sollten nur von besonders erfahrenen und geschulten Ärzten getroffen werden

	Therapie bei Versagen (entnommen aus den Folien zur Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie bei HIV-1-Infektionen)				
	Initial-therapie		1. Folge-therapie		Weitere Folgetherapien
	NNRTI+ 2 NRTI	Diagnose des Therapieversagens (Viruslast, CD4, Resistenztest) und Klärung der Ursachen des Therapieversagens (Adhärenz, Resistenz, Wechselwirkungen, evtl. TDM)	Bei NNRTI-Resistenz: PI/r+ 1-2 NRTI +/- Etravirin	Diagnose des Therapieversagens (Viruslast, CD4, Resistenztest) und Klärung der Ursachen des Therapieversagens (Adhärenz, Wechselwirkungen, evtl. TDM, Resistenz)	PI der 2. Generation, NRTI, Raltegravir, Maraviroc, Enfuvirtid, NNRTI der 2. Generation (Etravirine) ->mind. 2 gemäß Resistenztestung voll wirksame Substanzen; Hypersuszeptibilitäten berücksichtigen
	PI/r+ 2 NRTI		Bei PI-Resistenz: NNRTI+ 2 NRTI oder Altern. PI/r + 2 NRTI Bei NRTI-Resistenz: PI/r + altern. NRTI + Raltegravir und/oder Maraviroc		
	INI + 2 NRTI		Bei INI-Resistenz PI/r +/- NNRTI +/- NRTI		
European AIDS Clinical Society (EACS), 2012 [6]	Leitlinie der europäischen Aids-Gesellschaft				
	Keine Angaben zur Methodik oder zum Suchzeitraum (diese Version ist ein Update zu der Version aus 2011)				
Guidelines (Version 6.1)					
	Nicht vorbehandelte Patienten				
Recommended regimens (*)					

A drug from column A should be combined with the drugs listed in column B ^(**)		
A	B	Remarks
NNRTI • EFV ⁽ⁱ⁾ • RPV ⁽ⁱⁱ⁾ • NPV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	NRTI ABC/3TC ^(v ii) or TDF/FTC TDF/FTC	• TDF/FTC co-formulated • ABC/3TC co-formulated • EFV/TDF/FTC co-formulated • RPV/TDF/FTC co-formulated • TDF/FTC co-formulated
Ritonavir-boosted PI • ATV/r ^(iv) • DRV/r ^(iv) • LPV/r ^(v)	ABC/3TC ^(v ii) or TDF/FTC	• ATV/r: 300/100 mg qd • DRV/r: 800/100 mg qd • LPV/r: 400/100 mg bid or 800/200 mg qd
INI • RAL	TDF/FTC	RAL: 400 mg bid
* Only drugs currently licensed for initiation of therapy by the European EMA are taken into consideration. ** Generic HIV drugs are becoming more available and can be used as long as they replace the same drug and do not break recommended fixed dose combinations. ⁱ EFV: not recommended to be initiated in pregnant women or women with no reliable and consistent contraception; continuation is possible if already started before pregnancy; not active on HIV-2 and HIV-1 group O. ⁱⁱ RPV: only if VL < 100 000 c/mL; PPI contraindicated, H2 antagonists to be taken 12h before or 4h after RPV. ⁱⁱⁱ NVP: Use with extreme caution in women with CD4 > 250 and men with CD4 > 400μL and only if benefits outweigh the risk; not active on HIV-2 and HIV-1 group O ^{iv} Castle study (LPV/r vs. ATV/r) has shown better tolerability of ATV/r and Artemis study (LPV/r vs. DRV/r) better efficacy and greater tolerability of DRV/r. ^v ACTG 5142 randomised study showed lower virological efficacy of LPV/r vs. EFV while no PI mutations were seen in the LPV/r plus two nucleoside failures. However, PI mutations were seen on LPV/r + EFV. ^{v ii} ABC contra-indicated if HLA B*5701 positive. Even if HLA B*5701 negative, counselling on HSR risk still mandatory. ABC should be used with caution in patients with a high CVD risk and/or patients with a VL > than 100,000 c/mL.		
Vorbehandelte Patienten		
Switch strategies for virologically suppressed patients (confirmed plasma viral		

	load < 50 c/ml) Indication: 1. Switch for toxicity • Documented toxicity and/or side effects • Management of potential drug interactions • Side effects • Planned pregnancy 2. Switch for prevention of long-term toxicity • Prevention of long-term toxicity (pre-emptive switch) • Ageing and/or co-morbidity with a possible negative impact of drug(s) in current regimen, e.g. on CVS risk, metabolic parameters, renal function. 3. Switch for simplification • Wish to simplify regimen • Actual regimen no longer recommended Principles: 1. A boosted PI may be switched for simplification, prevention or improvement of metabolic abnormalities or adherence facilitation to unboosted atazanavir, an NNRTI or raltegravir only if full activity of the 2 NRTIs remaining in the regimen can be guaranteed. 2. Simplification of a complex multidrug regimen in antiretroviral-experienced patients with 1) substitution of drugs difficult to administer (enfuvirtide) and/or with poor activity (NRTI in case of multiple NRTI resistance) and/ or poor tolerability and 2) addition of new well-tolerable, simpler and active agent(s). 3. Bid to qd NRTI switch for simplification, prevention of long-term toxicity. 4. Intra-class switch if drug-specific related adverse event. 5. PI/r to NNRTI switch for simplification, prevention or improvement of metabolic abnormalities, adherence facilitation. NVP has the advantage of its metabolic profile. EFV has the advantage of possible FDC of 3 drugs (Atripla). 6. Review the complete ARV history and available resistance test results. 7. Avoid switching to a drug with a low genetic barrier in the presence of a backbone compromised by the possibility of archived class resistance. Strategies <u>not</u> recommended: a) Intermittent therapy, sequential or prolonged treatment interruptions b) 2-drug combination, i.e. 1 NRTI + 1 NNRTI or 1 NRTI + 1 PI without ritonavir or 1 NRTI + RAL, or 2 NRTIs c) Triple NRTI combinations Other strategy:
--	---

PI/r monotherapy with bid LPV/r or qd DRV/r might represent an option in patients with intolerance to NRTI or for treatment simplification. Such a strategy only applies to patients without history of failure on prior PI-based therapy and who have had viral loads < 50 c/mL in at least the past 6 months.	
Virological failure	
Definition	Confirmed plasma HIV RNA > 50 copies/ml 6 months after starting therapy (initiation or modification) in patients that remain on ART
General measures	• Review expected potency of the regimen • Evaluate adherence, compliance, tolerability, drug-drug interactions, drug-food interactions, psychosocial issues • Perform resistance testing on failing therapy (usually routinely available for VL levels > 350-500 c/mL and in specialised laboratories for lower levels of viraemia) and obtain historical resistance testing for archived mutations • Tropism testing • Consider TDM • Review antiretroviral history • Identify treatment options, active and potentially active drugs/combinations
Management of virological failure (VF)	If plasma HIV RNA > 50 and < 500-1000 copies/mL • Check for adherence • Check plasma HIV RNA 1 to 2 months later If genotype not possible, consider changing regimen based on past treatment and resistance history. If plasma HIV RNA confirmed > 500/1000 copies/mL, change regimen as soon as possible. What to change will depend on the resistance testing results: • No resistance mutations found: re-check for adherence, perform TDM • Resistance mutations found: switch to a suppressive regimen based on drug history; multidisciplinary expert discussion advised → Goal of new regimen: plasma HIV RNA < 400 c/mL after 3 months, plasma HIV RNA < 50 c/mL after 6 months
In case of demonstrated resistance mutations	General recommendations: • Use at least 2 and preferably 3 active drugs in the new regimen (including active drugs from previously used classes)

		- Any regimen should use at least 1 fully active PI/r (e.g. darunavir/r) plus 1 drug from a class not used previously e.g. fusion, integrase or CCR5 antagonist (if tropism test shows R5 virus only), or 1 NNRTI (e.g. etravirine), assessed by genotypic testing - Defer change if < 2 active drugs available, based on resistance data, except in patients with low CD4-count (< 100 cells/μL) or with high risk of clinical deterioration for whom the goal is the preservation of immune function through partial reduction of plasma HIV RNA (> 1 log reduction) by recycling - If limited options, consider experimental and new drugs, favouring clinical trials (but avoid functional monotherapy) - Treatment interruption is not recommended - Consider continuation of 3TC or FTC in particular situations even if documented resistance mutation (M184V/I) If many options are available, criteria of preferred choice include: simplicity of the regimen, toxicity risks evaluation, drug-drug interactions, future salvage therapy	
WHO, 2013 [20]	Leitlinie der Weltgesundheitsorganisation Fragestellung: "These consolidated guidelines provide guidance on the diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection, the care of people living with HIV and the use of antiretroviral (ARV) drugs for treating and preventing HIV infection." Methodik: - Literaturrecherche mit Suchzeitraum bis 2009 - Bewertung der gefundenen Evidenz sowie Stärke der Empfehlung nach „GRADE“. - Weitere Dokumente zur Methodik und Bewertung der gefundenen Evidenz finden sich auf der WHO Internetseite.		
Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection	Therapie-naïve Patienten <u>Preferred first-line regimens:</u> TDF + 3TC (or FTC) + EFV as a fixed-dose combination is recommended as the preferred option to initiate ART (strong recommendation, moderate-quality evidence). If TDF + 3TC (or FTC) + EFV is contraindicated or not available, one of the		

following options is recommended:

- AZT + 3TC + EFV
- AZT + 3TC + NVP
- TDF + 3TC (or FTC) + NVP

(strong recommendation, moderate-quality evidence).

- Countries should discontinue d4T use in first-line regimens because of its well-recognized metabolic toxicities (strong recommendation, moderate-quality evidence).
- Special circumstances may include situations where preferred or alternative regimens may not be available or suitable because of significant toxicities, anticipated drug-drug interactions, drug procurement and supply management issues, or for other reasons: Regimens containing ABC, d4Tb and boosted PIs

Vorbehandelte Patienten

WHO definitions of clinical, immunological and virological failure for the decision to switch ART regimens

clinical failure: New or recurrent clinical event indicating severe immunodeficiency (WHO clinical stage 4 condition)a after 6 months of effective treatment

Comment: The condition must be differentiated from immune reconstitution inflammatory syndromeb occurring after initiating ART For adults, certain WHO clinical stage 3 conditions (pulmonary TB and severe bacterial infections) may also indicate treatment failurea

immunological failure: CD4 count falls to the baseline (or below) or Persistent CD4 levels below 100 cells/mm³

Comment Without concomitant or recent infection to cause a transient decline in the CD4 cell count A systematic review found that current WHO clinical and immunological criteria have low sensitivity and positive predictive value for identifying individuals with virological failure. The predicted value would be expected to be even lower with earlier ART initiation and treatment failure at higher CD4 cell counts. There is currently no proposed alternative definition of treatment failure and no validated alternative definition of immunological failure

virological failure: Plasma viral load above 1000 copies/ ml based on two consecutive viral load measurements after 3 months, with adherence support .

Comment The optimal threshold for defining virological failure and the need for switching ART regimen has not been determined. An individual must be taking ART for at least 6 months before it can be determined that a regimen has failed.

	What ART regimen to switch to (second-line ART) New recommendations • Second-line ART for adults should consist of two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) + a ritonavir-boosted protease inhibitor (PI). • The following sequence of second-line NRTI options is recommended: • After failure on a TDF + 3TC (or FTC)–based first-line regimen, use AZT + 3TC as the NRTI backbone in second-line regimens. • After failure on an AZT or d4T + 3TC–based first-line regimen, use TDF + 3TC (or FTC) as the NRTI backbone in second-line regimens. • Use of NRTI backbones as a fixed-dose combination is recommended as the preferred approach (strong recommendation, moderate-quality evidence). • Heat-stable fixed-dose combinations of ATV/r and LPV/r are the preferred boosted PI options for second-line ART (strong recommendation, moderate-quality evidence). Third-line ART - New recommendations • National programmes should develop policies for third-line ART (conditional recommendation, low-quality evidence). • Third-line regimens should include new drugs with minimal risk of cross-resistance to previously used regimens, such as integrase inhibitors and second-generation NNRTIs and PIs (conditional recommendation, low-quality evidence). • Patients on a failing second-line regimen with no new ARV options should continue with a tolerated regimen (conditional recommendation, very low-quality evidence).		
Williams, 2012 [19] Guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012	Leitlinie der British HIV Association (BHIVA) Detaillierte Darstellung der Methodik findet sich in den Appendices 1-3 (online verfügbar) Suchzeitraum (Aktualisierung der Guideline von Gazzard, 2008): 2008-2011 BHIVA has adopted the modified GRADE system for its guideline development. <table border="1" data-bbox="504 1946 1501 2060"> <tr> <td data-bbox="504 1946 667 2060">Grade 1</td><td data-bbox="667 1946 1501 2060">A Grade 1 recommendation is a strong recommendation to do (or not do) something, where the benefits clearly outweigh the risks (or vice versa) for most, if not all patients. ('we rec-</td></tr> </table>	Grade 1	A Grade 1 recommendation is a strong recommendation to do (or not do) something, where the benefits clearly outweigh the risks (or vice versa) for most, if not all patients. ('we rec-
Grade 1	A Grade 1 recommendation is a strong recommendation to do (or not do) something, where the benefits clearly outweigh the risks (or vice versa) for most, if not all patients. ('we rec-		

		ommend')	
	Grade 2	A Grade 2 recommendation is a weaker or conditional recommendation, where the risks and benefits are more closely balanced or are more uncertain. ('we suggest')	
	Grade A	Grade A evidence means high-quality evidence that comes from consistent results from well-performed randomized controlled trials (RCTs), or overwhelming evidence of some other sort (such as well-executed observational studies with consistent strong effects and exclusion of all potential sources of bias). Grade A implies confidence that the true effect lies close to the estimate of the effect.	
	Grade B	Grade B evidence means moderate-quality evidence from randomized trials that suffer from serious flaws in conduct, inconsistency, indirectness, imprecise estimates, reporting bias, or some combination of these limitations, or from other study designs with special strengths such as observational studies with consistent effects and exclusion of most potential sources of bias.	
	Grade C	Grade C evidence means low-quality evidence from controlled trials with several very serious limitations or observational studies with limited evidence on effects and exclusion of most potential sources of bias.	
	Grade D	Grade D evidence on the other hand is based only on case studies, expert judgement or observational studies with inconsistent effects and a potential for substantial bias, such that there is likely to be little confidence in the effect estimate.	
Therapy-naïve patients			
We recommend therapy-naïve patients start ART containing two NRTIs plus one of the following: PI/r, NNRTI or INI (1A). • We recommend therapy-naïve patients start combination ART containing TDF and FTC as the NRTI backbone (1A). • We suggest ABC and 3TC is an acceptable alternative NRTI backbone in therapy-naïve patients who, before starting ART, have a baseline VL_100 000 copies/mL (2A). • ABC must not be used in patients who are HLA-B*57:01 positive (1A). • We recommend therapy-naïve patients start combination ART containing ATV/r, or DRV/r, or EFV, or RAL as the third agent (1A). • We suggest that for therapy-naïve patients LPV/r and FPV/r are acceptable alternative PIs, and NVP and RPV are acceptable alternative NNRTIs (2A). • NVP must only be used according to CD4 criteria and RPV should only be used in patients with baseline VL <100 000 copies/mL. Summary recommendations for choice of ART:			

		Preferred	Alternative
	NRTI backbone	TDF and FTC	ABC and 3TC*‡
	Third agent	ATV/r DRV/r EFV RAL	LPV/r FPV/r NVP† RPV‡
*ABC is contraindicated if patient is HLA-B*57:01 positive. †NVP is contraindicated if baseline CD4 cell count is $\leq 250/400$ cells/mL in women/men. ‡Use recommended only if baseline VL is $\leq 100\,000$ copies/mL: RPV as a third agent; abacavir and 3TC as the NRTI backbone.			
Therapy-experienced patients Best practice for the management of patients with virological failure • Factors affecting adherence and drug exposure, including tolerability/toxicity issues, DDIs/food interactions, ARV potency, significant renal/liver disease and mental health/drug dependency problems are evaluated. • Resistance testing is performed while on failing therapy or within 4 weeks of discontinuation. • Past ART and resistance tests are reviewed for archived mutations. • Tropism testing is performed if MVC is being considered. • Intensification with an additional active ARV is not recommended. • Once virological failure is confirmed and a resistance result available, the regimen is changed as soon as possible to avoid accumulation of resistance mutations. The choice of the new ART regimen will primarily depend on the results of resistance testing and the patient's preference. Additional considerations include the results of tropism and HLA-B*57 testing, DDIs/food interactions, comorbidities and future therapy options. The goal of the new combination is to re-establish a VL<50 copies/mL. Patients with no or limited drug resistance - Recommendations • We recommend patients experiencing virological failure on first-line ART with WT virus at baseline and without emergent resistance mutations at failure switch to a PI/r-based combination ART regimen (1C). • We recommend patients experiencing virological failure on first-line			

	ART with WT virus at baseline and limited emergent resistance mutations (including two-class NRTI/NNRTI) at failure switch to a new PI/r-based regimen with the addition of at least one, preferably two, active drugs (1C). • We recommend patients experiencing virological failure on first-line PI/r plus two- NRTI-based regimens, with major protease mutations, switch to a new active PI/r with the addition of at least one, preferably two, active agents of which one has a novel mechanism of action (1C). • We recommend against switching a PI/r to RAL or NNRTI as the third agent in patients with historical or existing RT mutations associated with NRTI resistance or past virological failure on NRTIs (1B).																
Thompson, 2012 [18] Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2012 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel	Empfehlungen der International Antiviral Society–USA Panel Suchzeitraum: 2010-2012 (als Update zu der Empfehlung aus 2010) Strength of recommendation <table border="1"> <tr> <td>A</td><td>Strong support for the recommendation</td></tr> <tr> <td>B</td><td>Moderate support for the recommendation</td></tr> <tr> <td>C</td><td>limited support for the recommendation</td></tr> </table> Quality of evidence <table border="1"> <tr> <td>Ia</td><td>Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature</td></tr> <tr> <td>Ib</td><td>Evidence from 1 or more RCT presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings</td></tr> <tr> <td>IIa</td><td>Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature</td></tr> <tr> <td>IIb</td><td>Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings</td></tr> <tr> <td>III</td><td>Recommendation based on the panel's analysis of the accumulated available evidence</td></tr> </table> Treatment-naïve patients Initial therapy continues to be based on a combination of 2 nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and a potent third agent, generally a	A	Strong support for the recommendation	B	Moderate support for the recommendation	C	limited support for the recommendation	Ia	Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature	Ib	Evidence from 1 or more RCT presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings	IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature	IIb	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings	III	Recommendation based on the panel's analysis of the accumulated available evidence
A	Strong support for the recommendation																
B	Moderate support for the recommendation																
C	limited support for the recommendation																
Ia	Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature																
Ib	Evidence from 1 or more RCT presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings																
IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature																
IIb	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings																
III	Recommendation based on the panel's analysis of the accumulated available evidence																

nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), a ritonavir-boosted protease inhibitor (PI/r), an integrase strand transfer inhibitor (INSTI), or, rarely, an agent that blocks the CC chemokine receptor 5 (CCR5).

Recommended and Alternative Initial Antiretroviral Regimens, Including Strength of Recommendations and Quality of Evidence^a

	Recommended Regimens	Alternative Regimens^b	Comments
NNRTI plus NRTIs	Efavirenz/tenofovir/r emtricitabine (Ala) Efavirenz plus abacavir/lamivudine ^{c,d} (Ala) in HLA-B*5701–negative patients with baseline plasma HIV-1 RNA <100,000 copies/mL	Nevirapine plus te-nofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine (Bla) Rilpivirine/tenofovir/emtricitabine (or rilpivirine plus abacavir/lamivudine) (Bla)	Severe hepatotoxicity and rash with nevirapine are more common in initial therapy when CD4 cell count is >250/μL in women and >400/μL in men.
PI/r plus NRTIs ^c	Darunavir/r plus te-nofovir/emtricitabine (Ala) Atazanavir/r plus te-nofovir/emtricitabine (Ala) Atazanavir/r plus abacavir/lamivudine (Ala) in patients with plasma HIV-1 RNA <100,000 copies/mL	Darunavir/r plus abacavir/lamivudine (BIII) Lopinavir/r plus te-nofovir/emtricitabine (Bla) (or abacavir/lamivudine) (Bla)	Other alternative PIs include fosamprenavir/r and saquinavir/r but indications to use these options for initial treatment are rare.
INI plus NRTIs ^c	Raltegravir plus te-nofovir/emtricitabine (Ala)	Raltegravir plus abacavir/lamivudine (BIIa) Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine (BIIb)	Raltegravir is given twice daily; experience with elvitegravir/cobicistat/tenofovir /

			emtricitabine is limited to 48-week data.						
^a Ratings of the strength of the recommendations and quality of evidence are described in the eBox. Fixed-dose combinations are recommended when available and appropriate. Current fixed-dose combinations available are efavirenz/tenofovir/ emtricitabine; tenofovir/emtricitabine; abacavir/lamivudine; rilpivirine/ tenofovir/emtricitabine; lopinavir/ritonavir; zidovudine/lamivudine; and, if approved, elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine. ^bZidovudine/lamivudine is an alternative NRTI component of NNRTI-, PI/r-, and raltegravir-based regimens, but the toxicity profile of zidovudine reduces its utility. ^cHLA-B*5701 screening is recommended before abacavir administration to reduce the risk of hypersensitivity reaction. ^dAvoiding the use of abacavir or lopinavir/ritonavir might be considered for patients with or at high risk of cardiovascular disease ^eNew Drug Application for this combined formulation has been filed with regulatory authorities. Approval decisions pending.									
Treatment-experienced patients New regimens for ART-experienced patients should include the most active drugs available based on genotypic analysis, treatment and adverse effect history, and availability of additional classes of drugs. <table><tr><td>Initial Regimen</td><td></td></tr><tr><td>Initial NNR-TI-Based Regimens</td><td> Delaying a treatment change allows the accumulation of additional NNRTI resistance mutations that may limit future treatment options with etravirine and rilpivirine. Generating a new regimen with 3 active agents is attainable using a PI/r and active NRTIs. If choice is limited by resistance, HLA-B*5701 positivity, or adverse reactions, use of agents from other classes such as InIs and CCR5 inhibitors are options. </td></tr><tr><td>Initial PI/r-Based Regimens</td><td> The difference between initial virologic failure of an NNR-TI-based vs a PI/r-based regimen is that the presence of NNRTI resistance mutations is likely in the former; protease mutations are rarely observed at the time of treatment failure with recommended initial PI/r regimens. If the NRTI backbone is compromised, NNRTIs, raltegravir, or elvitegravir should be used with caution. Darunavir/r is associated with a lower incidence of virologic failure than lopinavir/ r in treatment-experienced patients. </td></tr></table>				Initial Regimen		Initial NNR-TI-Based Regimens	Delaying a treatment change allows the accumulation of additional NNRTI resistance mutations that may limit future treatment options with etravirine and rilpivirine. Generating a new regimen with 3 active agents is attainable using a PI/r and active NRTIs. If choice is limited by resistance, HLA-B*5701 positivity, or adverse reactions, use of agents from other classes such as InIs and CCR5 inhibitors are options.	Initial PI/r-Based Regimens	The difference between initial virologic failure of an NNR-TI-based vs a PI/r-based regimen is that the presence of NNRTI resistance mutations is likely in the former; protease mutations are rarely observed at the time of treatment failure with recommended initial PI/r regimens. If the NRTI backbone is compromised, NNRTIs, raltegravir, or elvitegravir should be used with caution. Darunavir/r is associated with a lower incidence of virologic failure than lopinavir/ r in treatment-experienced patients.
Initial Regimen									
Initial NNR-TI-Based Regimens	Delaying a treatment change allows the accumulation of additional NNRTI resistance mutations that may limit future treatment options with etravirine and rilpivirine. Generating a new regimen with 3 active agents is attainable using a PI/r and active NRTIs. If choice is limited by resistance, HLA-B*5701 positivity, or adverse reactions, use of agents from other classes such as InIs and CCR5 inhibitors are options.								
Initial PI/r-Based Regimens	The difference between initial virologic failure of an NNR-TI-based vs a PI/r-based regimen is that the presence of NNRTI resistance mutations is likely in the former; protease mutations are rarely observed at the time of treatment failure with recommended initial PI/r regimens. If the NRTI backbone is compromised, NNRTIs, raltegravir, or elvitegravir should be used with caution. Darunavir/r is associated with a lower incidence of virologic failure than lopinavir/ r in treatment-experienced patients.								

		There are no trials directly comparing darunavir/r and atazanavir/r in treatment-experienced patients
	Initial Raltegravir-Based Regimens.	There are several available treatment options with 3 fully active drugs from classes not used in an initial raltegravir-based regimen. Standard genotypic tests do not include the integrase region, and there are cost and access issues for integrase resistance assays. Raltegravir and elvitegravir are almost completely crossresistant. With high-level raltegravir resistance, there is no clinical benefit from continuing raltegravir. Prompt discontinuation of these drugs in a failing regimen increases the potential utility of the investigational drug dolutegravir (see below).
Switching for Toxicity or Improved Tolerability and Adherence Switching regimens to reduce toxicity, improve adherence and tolerability, and avoid drug interactions in virologically suppressed patients can be done by switching 1 or more agents in the regimen. Switches of single agents for acute or chronic toxicity are possible in patients with virologic suppression, as long as regimen potency is maintained.		
HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2013 [5]	These Guidelines were developed by the Department of Health and Human Services (HHS) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (a Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council = OARAC).	
Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents	<u>Suchzeitraum:</u> bis Feb/2013 (Update einer älteren Version; Die Aktualisierung der Leitlinie ist ein kontinuierlicher Prozess) Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional Quality of Evidence for Recommendation I = One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints II: One or more well-designed, non-randomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes III: Expert opinion	

Treatment-naïve patients

The Panel recommends the following as preferred regimens for antiretroviral (ARV)-naïve patients:

- efavirenz/tenofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC) (AI)
- ritonavir-boosted atazanavir + tenofovir/emtricitabine (ATV/r + TDF/FTC) (AI)
- ritonavir-boosted darunavir + tenofovir/emtricitabine (DRV/r + TDF/FTC) (AI)
- raltegravir + tenofovir/emtricitabine (RAL + TDF/FTC) (AI)

Selection of a regimen should be individualized on the basis of virologic efficacy, toxicity, pill burden, dosing frequency, drug-drug interaction potential, resistance testing results, and comorbid conditions.

Alternative Regimens (Regimens that are effective and tolerable but have potential disadvantages compared with preferred regimens. An alternative regimen may be the preferred regimen for some patients.)

NNRTI-Based Regimens (in alphabetical order)

- EFV + ABC/3TC^a (BI)
- RPV/TDF/FTC^a (BI)
- RPV + ABC/3TC^{a,b} (BIII)

PI-Based Regimens (in alphabetical order)

- ATV/r + ABC/3TC^a (BI)
- DRV/r + ABC/3TC^a (BIII)
- FPV/r (once or twice daily) + ABC/3TC^a or TDF/FTC^a (BI)
- LPV/r (once or twice daily) + ABC/3TC^a or TDF/FTC^a (BI)

INI-Based Regimen

- EVG/COBI/TDF/FTC^{a, c} (BI)
- RAL + ABC/3TC^a (BIII)

^a 3TC may substitute for FTC or vice versa.

^b RPV is **not recommended** in patients with pretreatment HIV RNA >100,000 copies/mL.

^c EVG/COBI/TDF/FTC should not be started in patients with an estimated CrCl <70 mL/min, and should be changed to an alternative regimen if the patient's CrCl falls below 50 mL/min

• COBI is a potent CYP 3A inhibitor. It can increase the concentration of other drugs metabolized by this pathway. Refer to Tables 15d and 16c for drug

	interaction information for concomitantly administered drugs. • EVG/COBI/TDF/FTC should not be used with other ARV drugs or with nephrotoxic drugs.	
	<table><tr><td>Treatment-experienced patients</td></tr></table> Virologic and Immunologic Failure - Panel's Recommendations: • Assessing and managing an antiretroviral (ARV)-experienced patient experiencing failure of antiretroviral therapy (ART) is complex. Expert advice is critical and should be sought. • Evaluation of virologic failure should include an assessment of the severity of the patient's HIV disease, ART history, use of concomitant medications with consideration of adverse drug interactions with ARV agents, HIV RNA and CD4 T-cell count trends over time, and prior drug-resistance testing results. • Drug-resistance testing should be obtained while the patient is taking the failing ARV regimen or within 4 weeks of treatment discontinuation (AII). • The goal of treatment for ARV-experienced patients with drug resistance who are experiencing virologic failure is to reestablish virologic suppression (e.g., HIV RNA <48 copies/mL) (AI). • To design a new regimen, the patient's treatment history and past and current resistance test results should be used to identify at least two (preferably three) fully active agents to combine with an optimized background ARV regimen (AI). A fully active agent is one that is likely to have ARV activity on the basis of the patient's treatment history, drug-resistance testing, and/or a novel mechanism of action. • In general, adding a single, fully active ARV in a new regimen is not recommended because of the risk of rapid development of resistance (BII). • In patients with a high likelihood of clinical progression (e.g., CD4 count <100 cells/mm³) and limited drug options, adding a single drug may reduce the risk of immediate clinical progression, because even transient decreases in HIV RNA and/or transient increases in CD4 cell counts have been associated with clinical benefits (CI). • For some highly ART-experienced patients, maximal virologic suppression is not possible. In this case, ART should be continued (AI) with regimens designed to minimize toxicity, preserve CD4 cell counts, and avoid clinical progression. • Discontinuing or briefly interrupting therapy in a patient with viremia may lead to a rapid increase in HIV RNA and a decrease in CD4 cell count and increases the risk of clinical progression. Therefore, this strategy is not recommended (AI). • In the setting of virologic suppression, there is no consensus on how to define or treat immunologic failure.	Treatment-experienced patients
Treatment-experienced patients		

	Changing ART - Management of Virologic Failure • Once virologic failure is confirmed, generally the regimen should be changed as soon as possible to avoid progressive accumulation of resistance mutations. • Ideally, a new ARV regimen should contain at least two, and preferably three, fully active drugs on the basis of drug treatment history, resistance testing, or new mechanistic class (AI). • Some ARV drugs (e.g., NRTIs) may contribute partial ARV activity to a regimen, despite drug resistance, while others (e.g., T-20, NNRTIs, RAL) likely do not provide partial activity. • Because of the potential for drug-class cross resistance that reduces drug activity, using a "new" drug that a patient has not yet taken may not mean that the drug is fully active. • In addition, archived drug-resistance mutations may not be detected by standard drug-resistance tests, emphasizing the importance of considering treatment history and prior drug-resistance tests. Drug potency and viral susceptibility are more important than the number of drugs prescribed.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

•	
Beschluss und tragende Gründe des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin, 05.07.2012 [7,8]	• Beschluss zu Rilpivirin: • Zugelassenes Anwendungsgebiet: Edurant® in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) •
•	

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 19.07.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [HIV-1] explode all trees	2072
2	"HIV-1":ti,ab,kw	2809
3	"human immunodeficiency virus type 1":ti,ab,kw	476
4	"human immunodeficiency virus 1":ti,ab,kw	152
5	#1 or #2 or #3 or #4	2896
6	#5 from from 2012 to 2013	123
7	#5 from 2007 to 2012	1643

#6 All Results (123)

Cochrane Reviews (6) Other Reviews (2) Trials (112) Methods Studies (0) Technology Assessments (0) Economic Evaluations (3) Cochrane Groups (0)

→ importiert: 03 Cochrane Reviews, 00 Other Reviews, 0 Technology Assessments

#7 All Results (1643)

Cochrane Reviews (47) Other Reviews (51) Clinical Trials (1429) Methods Studies (3) Technology Assessments (11) Economic Evaluations (102) Cochrane Groups (0)]

→ importiert: 39 Cochrane Reviews, 37 Other Reviews, 9 Technology Assessments

SR/ HTA in MEDLINE (PubMed) am 22.07.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	"HIV-1"[Mesh]	61402
2	"HIV Infections/drug therapy"[Mesh]	50727
3	"Drug Therapy"[Mesh]	997208
4	(#1) AND #3	12684
5	"human immunodeficiency virus type 1"[Title/Abstract]	17256
6	HIV-1[Title/Abstract]	484
7	("Immunodeficiency virus type 1"[Title/Abstract]) AND human[Title/Abstract]	17265
8	"human immunodeficiency virus 1"[Title/Abstract]	2613
9	((#5) OR #6) OR #7) OR #8	20195
10	Anti-Retroviral Agents/therapeutic use	33512
11	anti-retroviral*[Title/Abstract]	2061
12	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract]	3648321
13	(#11) AND #12	1818
14	(#10) OR #13	34767
15	(#14) AND #9	1372
16	((#2 OR #4)) AND #14	27388
17	(#15) OR #16	27597
18	(#17) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))	678
19	(#17) AND (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publica-	374

	tion*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR PubMed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))	
20	(#18) OR #19	785
22	(#20) AND "2008/07/01"[PDAT] : "2012/11/30"[PDAT]	349

Leitlinien in PubMed am 22.07.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	"HIV-1"[Mesh]	61402
2	"HIV Infections/drug therapy"[Mesh]	50727
3	"Drug Therapy"[Mesh]	997208
4	(#1) AND #3	12684
5	"human immunodeficiency virus type 1"[Title/Abstract]	17256
6	HIV-I[Title/Abstract]	484
7	("Immunodeficiency virus type 1"[Title/Abstract]) AND human[Title/Abstract]	17265
8	"human immunodeficiency virus 1"[Title/Abstract]	2613
9	((#5) OR #6) OR #7) OR #8	20195
10	Anti-Retroviral Agents/therapeutic use	33512
11	anti-retroviral*[Title/Abstract]	2061
12	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract]	3648321
13	(#11) AND #12	1818
14	(#10) OR #13	34767
15	(#14) AND #9	1372
16	((#2 OR #4)) AND #14	27388
17	(#15) OR #16	27597
18	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	133
19	(#17) AND guideline*[Title]	302
20	(#18) OR #19	362
21	(#20) AND "2008/07/01"[PDAT] : "2013/07/22"[PDAT]	157

Reference List

1. **Bierman WF, van Agtmael MA, Nijhuis M, Danner SA, Boucher CA.** HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS* 2009; 23 (3): 279-91.
2. **Chowers M, Gottesman BS, Leibovici L, Schapiro JM, Paul M.** Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29 (7): 779-86.
3. **Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Parisi SG, Malena M, Bosco O.** Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (6):
4. **Deutsche AIDS Gesellschaft (DAIG), Oesterreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG).** Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. Stand: 2012. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-001k_S2k_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV-Infektionen_2012-10.pdf, Zugriff am 20.12.2012.
5. **Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OAR).** Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Bethesda (MD): Department of Health and Human Services (DHHS); 2013 www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf, Zugriff am 22.07.2013.
6. **European AIDS Clinical Society (EACS).** European AIDS Clinical Society Guideline, Vers. 6.1, 2nd Edition. Paris (FR): European AIDS Clinical Society 2012; <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf>, Zugriff am 05.08.2013.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin, vom 5. Juli 2012. Berlin (Ger): G-BA http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf, Zugriff am 22.07.2013.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil, vom 5. Juli 2012. Berlin (Ger): G-BA http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf, Zugriff am 22.07.2013.
9. **Hill A, Sawyer W.** Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: meta-regression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients. *HIV Medicine* 2009; 10 (9): 527-35.

10. **Humphreys EH, Chang LW, Harris J.** Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK 2010; (6):
11. **Mbuagbaw LCE, Irlam JH, Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N.** Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Stand: Februar 2009. Cochrane Database of Systematic Review 2010; (12): CD004246.
12. **Pichenot M, Deuffic BS, Cuzin L, Yazdanpanah Y.** Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. Database of Abstracts of Reviews of Effects 2012; (3): 148-55.
13. **Shey MS, Kongnyuy EJ, Alobwede SM, Wiysonge CS.** Co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine for initial treatment of HIV infection and AIDS. Cochrane Database Syst Rev 2013; 3 CD005481.
14. **Shey M, Kongnyuy EJ, Shang J, Wiysonge CS.** A combination drug of abacavir-lamivudine-zidovudine (Trizivir®) for treating HIV infection and AIDS. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK 2009; (3):
15. **Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N.** Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK 2010; (8): CD008651.
16. **Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N.** Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK 2010; (10):
17. **Talbot M.** HIV infection. Clin Evid (Online) 2008; 2008
18. **Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, Eron JJ, Gunthard HF, Hammer SM, Reiss P, Richman DD, Rizzardini G, Thomas DL, Jacobsen DM, Volberding PA.** Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. JAMA 2012; 308 (4): 387-402.
19. **Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G, Cwynarski K, Edwards S, Fidler S, Fisher M, Freedman A, Geretti AM, Gilleece Y, Horne R, Johnson M, Khoo S, Leen C, Marshall N, Nelson M, Orkin C, Paton N, Phillips A, Post F, Pozniak A, Sabin C, Trevelion R, Ustianowski A, Walsh J, Waters L, Wilkins E, Winston A, Youle M.** British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. HIV Med 2012; 13 Suppl 2 1-85.
20. **World Health Organization (WHO).** Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. World Health Organization (WHO); 2013
